PRACA DOKTORSKA

INSTYTUT CHEMII ORGANICZNEJ

POLSKA AKADEMIA NAUK

Karolina Plichta

„Badania nad syntezą i reaktywnością 2-nitrozodiaryloamin oraz nad ich wykorzystaniem w syntezie wielopierścieniowych związków heterocyklicznych, pochodnych fenazyny".

Praca przedstawiona

Radzie Naukowej Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk

celem uzyskania tytułu doktora nauk chemicznych

Promotor:

dr hab. Zbigniew Wróbel, prof. nadzw.

Warszawa 2015

NARODOWE CENTRUM NAUKI

Część badań wykonanych w niniejszej pracy doktorskiej wykonano w ramach projektu:

„Nukleofilowe podstawienie wodoru w nitroarenach anionami amin aromatycznych. Mechanizm powstawania 2-nitrozodiaryloamin, ich własności i przekształcenia w związki heterocykliczne"

Projekt realizowany w ramach grantu Preludium III Narodowego Centrum Nauki

Numer grantu: UMO-2012/05/N/ST5/01470

Część wyników przedstawionych w niniejszej pracy została opublikowana w artykułach:

- Wróbel, Z.; Stachowska, K.; Grudzień, K.; Kwast, A. „*N*-Aryl-2-nitrosoanilines as Intermediates in the Two-Step Synthesis of Sub-stituted 1,2-Diarylbenzimidazoles from Simple Nitroarenes” *Synlett* **2011**, *10*, 1439-1443.
- Kwast, A.; Stachowska, K.; Trawczyński, A.; Wróbel, Z. „*N*-Aryl-2-nitrosoanilines as intermediates in the synthesis of substituted phenazines from nitroarenes” *Tetrahedron Lett*. **2011**, *52*, 6482-6488.
- Gościk, A.; Królikiewicz, M.; Kwast, A.; Pawłowski, R.; Stachowska, K.; Turska, I.; Wróbel, Z. „Efficient Synthesis of *N*-arylanilines-2(1*H*)-ones *via* Cyclocondesation of 2-Nitroso-*N*-arylanilines with Functionalized Alkyl Acetates” *Helvetica Chimica Acta.* **2013**, *96*, 956-968.
- Wróbel, Z.; Stachowska, K.; Kwast, A. „Regioselective Aromatic Nucleophilic Substitution in *N*-Aryl-2-nitrosoanilines with Oxygen and Nucleophiles”, *Synthesis,* **2013**, *45*, 127-133.
- Wróbel, Z; Stachowska, K.; Kwast, A „Phenazines and Their N-Oxides as Products of Cyclization of *N*-Aryl-2-nitrosoanilines – Disproof of the Reported Homolytic Cross-Coupling Process Leading to Benzo[c]cinnoline Oxides” *Eur. J. Org. Chem.,* **2014**, *34*, 7721-7725.

Wyniki przedstawione w niniejszej pracy były prezentowane na dwóch krajowych konferencjach:

X Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej, Łódź 2015

„Regio- i chemoselektywność cyklizacji podstawionych *N*-arylo-2-nitrozoanilin w syntezie pochodnych fenazyny” – poster

XII Warszawskie Seminarium Doktorantów Chemików – ChemSession’15, Warszawa 2015

„Regio- i chemoselektywność cyklizacji podstawionych *N*-arylo-2-nitrozoanilin w syntezie pochodnych fenazyny” – poster

Dziękuję mojemu Promotorowi, dr. hab. Zbigniewowi *Wróblowi*, *prof.* nadzw. *za przekazaną wiedzę, doświadczenie i życzliwość, a także wyrozumiałość i wszelką udzieloną pomoc*.

Dziękuję również dr. Andrzejowi Kwastowi za nieocenioną cierpliwość, długie rozmowy o chemii i nie tylko o chemii.

Dziękuję Koleżankom i Kolegom *z Zespołu VII za owocną współpracę w* dobrej atmosferze oraz kilku jeszcze osobom, *które są mi w szczególności* bliskie, *za wsparcie i dobrą radę*.

Wykaz stosowanych skrótów

B – zasada

BSA – *N*,*O*-bis(trimetylosililo)acetamid

CAN – azotan cerowo-amonowy

DBU–1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en

DCM - dichlorometan

DDQ - 2,3-dichloro-5,6-dicyjano-1,4-benzochinon

dec. –ang. *decomposition* - rozkład

DMF – *N*,*N*-dimetyloformamid

DMSO **–**dimetylosulfotlenek

EWG - *ang. electron-withdrawing group* - grupa elektronoakceptorowa

eq – ekwiwalent

HAS – ang. *homolytic aromatic substitution* - homolityczne podstawienie aromatyczne

+I, -I - efekt indukcyjny podstawnika

LA – kwas Lewisa

+M, -M - efekt mezomeryczny podstawnika

morf. - morfolina

Nu – nukleofil

ONSH – oksydatywne nukleofilowe podstawienie wodoru

Ph – fenyl

S_NAr –aromatyczne podstawienie nukleofilowe

S_N^HAr –aromatyczne podstawienie nukleofilowe wodoru

SET – ang. *single electro transfer* - przeniesienie elektronu

***t*-Bu** – *tert*-butyl

THF – tetrahydrofuran

TLC – ang. *thin layer chromatography* – cienkowarstwowa chromatografia cieczowa

t. pok. – temperatura pokojowa

t.wrz. – ogrzewanie do wrzenia pod chłodnicą zwrotną

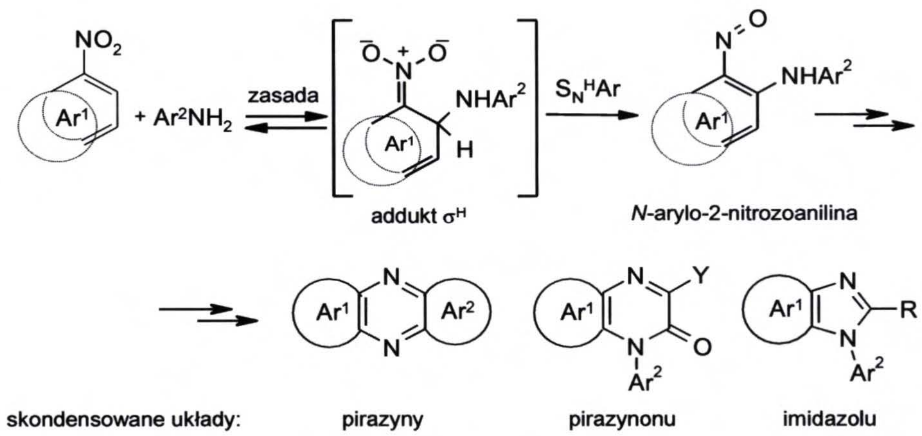
W – wydajność reakcji (w tabelach)

ZPW – zastępcze nukleofilowe podstawienie wodoru (ang. VNS)

SPIS TREŚCI

1. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY

W momencie rozpoczęcia przedstawionych w tej pracy badań wiadomo było, że nukleofilowe podstawienie wodoru *orto* w nitroarenach anionami anilin (S_N^HAr) prowadzi do trwałych *N*-arylo-2-nitrozoanilin.[1,2] Reakcja ta, opublikowana w 2007 roku, jest pierwszym praktycznym sposobem syntezy tych bifunkcyjnych związków, które w następnych latach, włączając w to wyniki opisane w tej pracy, okazały się potencjalnie użyteczne w syntezie wielu typów azotowych związków heterocyklicznych (Schemat 1.1).[3,4]



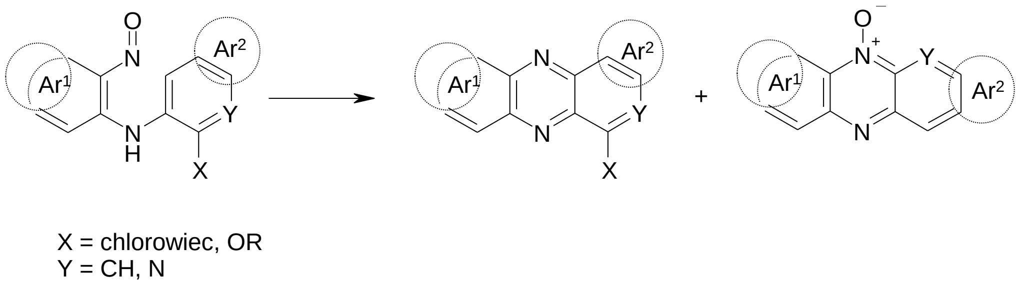
Schemat 1.1 *N*-arylo-2-nitrozoaniliny na drodze do azotowych związków policyklicznych.

Niniejsza rozprawa doktorska przedstawia prace, które miały na celu rozwinięcie wcześniejszych, wstępnych badań nad syntezą, własnościami i reaktywnością *N*-arylo-2-nitrozoanilin, jak również nad ich zastosowaniem jako produktów pośrednich w syntezie wielopierścieniowych układów heterocyklicznych o dużym znaczeniu.

Ważnym zadaniem tej pracy było zatem rozszerzenie zakresu reakcji tworzenia *N*-arylo-2-nitrozoanilin od strony związków nitrowych jak i aromatycznych amin. Efektem byłoby podniesienie wartości syntetycznej reakcji jak również dostarczenie materiału, który mógłby przyczynić się do rozwiązania pewnych problemów mechanistycznych. Odnośnie nitroarenów, badania objęły głównie podstawione, zróżnicowane pod względem reaktywności pochodne nitrobenzenu. Zbadanie szeregu amin aromatycznych pochodnych aniliny, a także wybranych hetero- i policyklicznych amin, miało na celu

określenie wymagań stawianych ich nukleofilowości w reakcji z nitroarenami o szerokim zakresie reaktywności elektrofilowej.

Budowa *N*-arylo-2-nitrozoanilin implikuje ich polifunkcjonalną naturę. Jednym z podjętych zagadnień była elektrofilowa aktywacja układu aromatycznego poprzez grupę nitrozową, umożliwiająca przebieg reakcji aromatycznego podstawienia nukleofilowego - temat dotąd niemal nieobecny w literaturze. Kluczowy atrybut *N*-arylo-2-nitrozoanilin, reaktywność związana z obecnością dwóch azotowych grup funkcyjnych o przeciwnej reaktywności, położonych wzajemnie *orto* w pierścieniu aromatycznym, była przedmiotem badań ukierunkowanych na wykorzystania tej własności do regioselektywnego dobudowywania nowego układu heterocyklicznego z udziałem pierścienia *N*-arylowego, prowadzącego do pochodnych fenazyny (Schemat 1.2).



Schemat 1.2 Tworzenie pochodnych fenazyn i *N*-tlenków fenazyn w cyklizacji *orto* podstawionych *N*-arylo-2-nitrozoanilin.

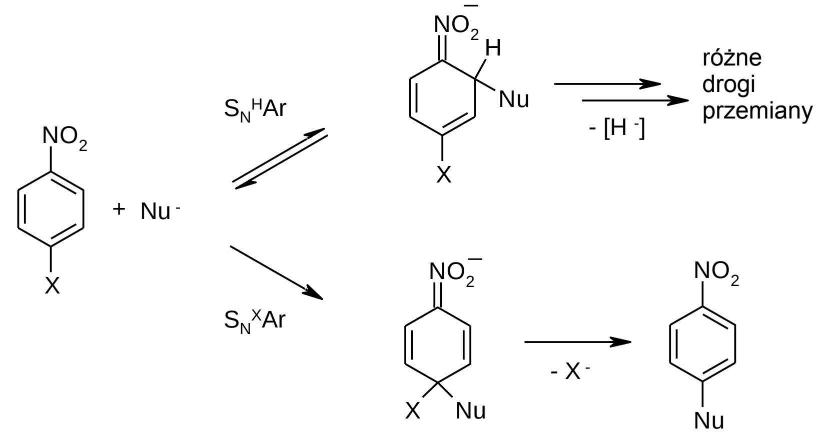
Konsekwentnym zamierzeniem było sprawdzenie użyteczności *N*-arylo-2-nitrozoanilin, odpowiednio podstawionych lub skondensowanych, jako nowych, dogodnych substratów w syntezie ważnych struktur znanych z biologicznej czynności, lub ich bezpośrednich prekursorów.

2. CZĘŚĆ LITERATUROWA

2.1. Nukleofilowe podstawienie wodoru w pierścieniu aromatycznym.

Zagadnieniu nukleofilowego podstawienia wodoru w elektrofilowych związkach aromatycznych poświeconych jest szereg przeglądów i rozdziałów w pracach monograficznych, będących źródłem bogatej literatury oryginalnej.[5-9] Poniższe omówienie ma charakter skrótowy i przedstawia najważniejsze drogi prowadzące do podstawienia wodoru w aromatycznych związkach nitrowych, szczególnie pochodnych nitrobenzenu.

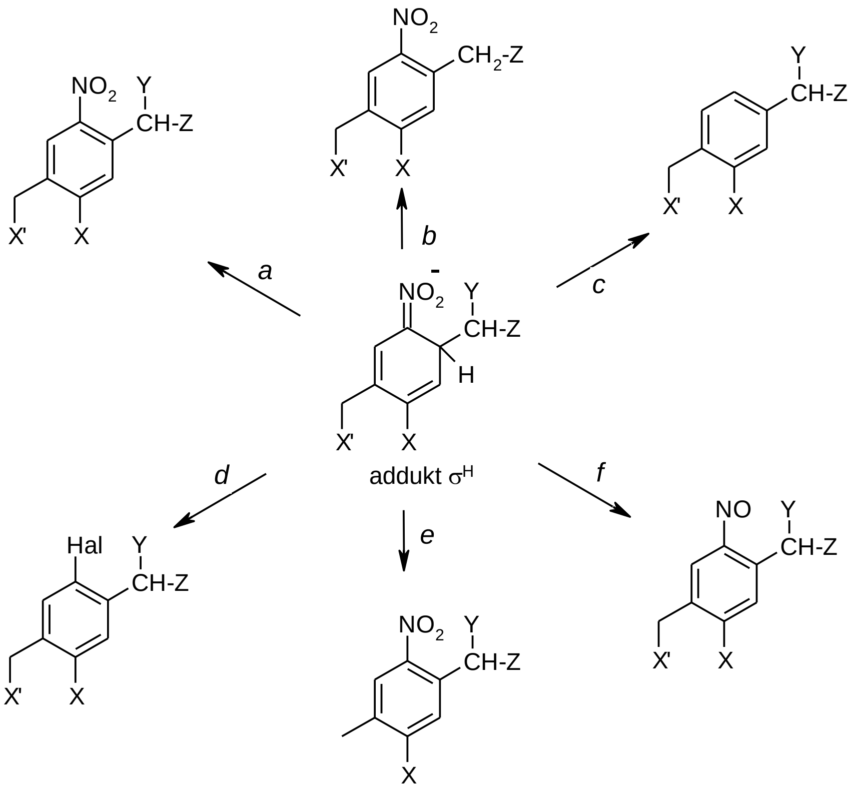
Silnie elektronoakceptorowa grupa nitrowa pochodnych nitrobenzenu może kierować atak nukleofila w trzy pozycje pierścienia: dwie *orto* i *para*. Jeżeli jedna z tych pozycji podstawiona jest atomem chlorowca lub inną nukleofugową grupą X możliwe jest utworzenie adduktu σ^X. Jeżeli pozycja zajmowana jest przez atom wodoru możliwe jest utworzenie adduktu σ^H. Spontaniczne odejście anionu halogenu lub innej grupy opuszczającej X^- prowadzi do produktów powszechnie znanej reakcji aromatycznego nukleofilowego podstawienia S_NAr.[7,10,11] Z drugiej strony, spontaniczne odejście anionu wodorkowego z adduktu σ^H z reguły nie ma miejsca ze względu na wysoką energię wiązania C-H oraz samego anionu wodorkowego. Tworzący się odwracalnie nietrwały addukt σ^H ulega przemianom w bardziej stabilne produkty jedynie wówczas, gdy spełnione zostaną szczególne warunki.



Schemat 2.1 Konkurencyjne tworzenie adduktu σ^H i σ^X na przykładzie 4-X-nitrobenzenu.

Wynik reakcji zależy od budowy nitroarenu, czynnika nukleofilowego oraz warunków i sposobu prowadzenia reakcji. Utworzenie σ^X-adduktu zazwyczaj zachodzi dużo wolniej niż tworzenie adduktu σ^H, dlatego procesy S_NAr przebiegają w drugiej kolejności, gdy budowa substratów lub środowisko reakcji nie pozwalają na szybką przemianę adduktu σ^H (Schemat 2.1).[8,11]

Na Schemacie 2.2 przedstawiono obserwowane kierunki przemiany adduktu σ^H na specyficznym przykładzie reagentów, które takie możliwości stwarzają.



Schemat 2.2 Możliwe kierunki przemiany adduktu σ^H.

*Droga **a***: Odejście anionu wodorkowego może być zrealizowane na drodze utlenienia adduktu σ^H. Ma ono zwykle charakter dwustopniowego przeniesienia dwóch elektronów od ujemnie naładowanego adduktu do utleniacza, co umożliwia odejście atomu wodoru w postaci protonu z udziałem obecnej w układzie zasady. Reakcja tego typu określana jest jako oksydatywne nukleofilowe podstawienie wodoru, ONSH (z ang. oxidative nucleophilic substitution of hydrogen). To z pozoru proste rozwiązanie ma jednak poważne ograniczenia. Ponieważ addycja nukleofila do nitroarenu jest procesem zasadniczo odwracalnym i w najbardziej powszechnym przypadku mononitroarenów równowaga addycji niekoniecznie jest przesunięta w kierunku adduktu σ^H, nukleofil może występować w porównywalnym lub nawet większym stężeniu. Reagenty

nukleofilowe, szczególnie karboaniony, są z reguły podatne na utlenianie, więc wprowadzenie do reakcji utleniacza może powodować w pierwszym rzędzie utlenianie nukleofila a nie adduktu σ^H. Skutecznego przebiegu ONSH można się zatem spodziewać wówczas, gdy zostaną spełnione sprzyjające jej warunki takie jak i) nukleofil jest stosunkowo odporny na utlenianie, ii) utleniacz utlenia addukt σ^H szybciej niż cząsteczkę nukleofila, iii) reakcja addycji jest nieodwracalna lub jej równowaga w znacznym stopniu przesunięta w kierunku adduktu σ^H z powodu wysokiej nukleofilowości czynnika nukleofilowego lub wysokiej elektrofilowość nitroarenu.[5] Warunki te nie muszą być spełnione łącznie, toteż chociaż metoda ONSH nie ma charakteru ogólnego, została skutecznie zrealizowana w bardzo wielu przypadkach, a rolę zewnętrznych utleniaczy pełnić mogą zarówno związki nieorganiczne (Br_2, $KMnO_4$, $Pb(OAc)_4$, O_2) jak i organiczne (DDQ, CAN, chloranil). Opisanych jest też wiele reakcji nitroarenów z nukleofilami, w których czynnikiem utleniającym addukt σ^H jest wyjściowy nitroaren. Proces taki określany jest jako "utlenianie spontaniczne", znany jest od bardzo dawna a w niektórych przypadkach ma ważne znaczenie preparatywne. Z drugiej strony, bywa on obserwowany jako niepożądany proces uboczny w reakcjach innego typu. Warto wspomnieć, że zastosowanie jako utleniacza 1,1-dimetylooksiranu prowadzi do nietypowego przekształcenia adduktu σ^H w którym grupę nitrową zastępuje grupa OH, a przebieg reakcji można traktować jako oksydatywny wariant reakcji Nefa.[12,13]

*Droga **b***: Reakcja zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru ZPW (VNS, z ang. vicarious nucleofilic substitution of hydrogen) ma miejsce gdy cząsteczka nukleofila zawiera w pozycji α grupę łatwo odchodzącą Y (Cl, Br, OR, SR).[8,11,14] Zasadowa eliminacja cząsteczki HY z adduktu σ^H prowadzi do anionu produktu podstawienia wodoru. Reakcja ta została nazwana zastępczym podstawieniem wodoru, ponieważ anion halogenu lub innej grupy odchodzącej związanej z nukleofilem ulega odszczepieniu z adduktu σ^H zamiast anionu wodorkowego. Tak jak większość reakcji $S_N{}^HAr$ proces ZPW halonitrobenzenów przebiega z reguły znacznie szybciej niż S_NAr chlorowców obecnych w nitroarenie w równie aktywowanych pozycjach.[8,11,14]

Pozostałe drogi przedstawione na Schemacie 2.2 obserwowane były znacznie rzadziej i mają daleko mniej ogólne znaczenie. Konwersja adduktu σ^H do produktów końcowych może nastąpić poprzez eliminację grupy nitrowej w postaci cząsteczki kwasu azotowego (III), pozostawiając jednocześnie grupy znajdujące się w sąsiadujących pozycjach.

*Droga **c***: Protonowanie mocnym kwasem adduktu σ^H następuje w pozycji *ipso*- do grupy nitrowej (najprawdopodobniej wskutek wtórnego procesu względem protonowania atomu tlenu grupy nitrowej) a z utworzonego w ten sposób produktu przejściowego eliminacji może ulec cząsteczka kwasu azotowego (III). Mówimy wówczas o podstawieniu *cine*.[15,16]

*Droga **d***: W reakcji adduktu σ^H z NaOCl lub NaOBr do atomu węgla związanego z grupą nitrową przyłącza się atom chlorowca a powstały produkt przekształca się w dwóch kierunkach. W wyniku eliminacji halogenowodoru pod wpływem zasady powstaje produkt ONSH natomiast w wyniku eliminacji cząsteczki kwasu azotowego (III) powstaje produkt podstawienia atomu wodoru czynnikiem nukleofilowym, przy czym grupa nitrowa ulega wymianie na halogen.[17]

*Droga **e***: Jeżeli nitroaren zawiera w pozycji *meta* do grupy nitrowej łańcuch boczny z podstawnikiem α mogącym pełnić rolę grupy opuszczającej (X'), wówczas w wyniku eliminacji anionu (X'^-) zachodzi podstawienie *tele*.[15]

*Droga **f***: W warunkach protonowych lub pod działaniem kwasów protonowych, a także kwasów Lewisa, addukt σ^H może ulec przekształceniu w podstawiony cząsteczką nukleofila związek nitrozowy, który jest najczęściej nietrwały i ulega w warunkach reakcji dalszym przemianom. W większości znanych reakcji tego typu z udziałem karboanionów, przejściowe tworzenie nitrozoarenów pozostaje w sferze hipotez, jako że związki te nie zostały dotąd wydzielone.[11] Tworzenie w ten sposób trwałych nitrozoarenów ma miejsce w nielicznych przypadkach i dotyczy niemal wyłącznie adduktów związków alkilomagnezowych.[18] Powstawanie trwałych *N*-arylo-2-nitrozoanilin[1,2] z adduktów anionów aryloamin, będące przedmiotem badań przedstawionych w niniejszej pracy, jest z tego powodu wyjątkowe. Szerzej przemiany adduktów σ^H w kierunku nitrozoarenów przedstawione są w następnym rozdziale.

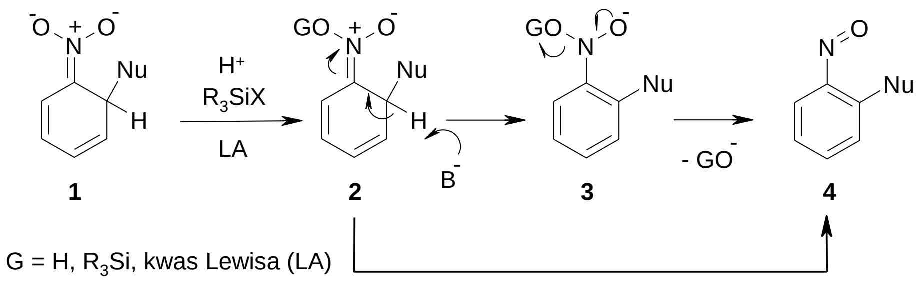
Większość dróg przedstawionych na przykładzie reakcji karboanionów (Schemat 2.2), jest znana także w obszarze chemii anionów azotowych i cytowane tu przeglądy obejmują również procesy aminowania nitroarenów. Najważniejsze z nich, oksydatywny wariant prastarej reakcji Chichibabina rozwijany w pracach van der Plasa,[6,7,19] i zastępcze podstawienie wodoru ZPW za pomocą 4-amino-1,2,4-triazoli[20] lub sulfenamidów,[21] umożliwiają wprowadzenie grup aminowej i alkiloaminowej do niepodstawionej pozycji nitroarenów karbo- i heterocyklicznych, i są wykorzystywane w praktyce. Na dużą skalę

stosowane jest otrzymywanie *p*-nitrodifenyloaminy w procesie oksydatywnego podstawienia wodoru *para* w nitrobenzenie aniliną wobec $Me_4N^+OH^-$ lub KOH.[22]

2.2. Reakcje nitroarenów z czynnikami nukleofilowymi, w których kluczowym etapem jest przemiana adduktu σ^H w związek nitrozowy.

2.2.1. Mechanizm powstawania nitrozozwiązków z adduktów σ^H.

W stechiometrycznym ujęciu przemiana adduktu σ^H w podstawiony związek nitrozowy polega na odszczepieniu cząsteczki OH^-. Eliminacja ta nie jest samoistna, do jej przebiegu wymagana jest obecność czynnika/ów wspomagających ten proces i w rzeczywistości eliminowana jest najprawdopodobniej trwalsza molekuła. Utworzenie adduktu σ^H odbywa się w środowisku zasadowym, ale obecność zasady - nawet mocnej - nie jest wystarczająca do podstawienia wodoru tą drogą. Reakcje, w których na podstawie utworzonych produktów postulowana jest przemiana adduktu σ^H w związek nitrozowy, przebiegają w obecności źródła protonów (chociażby w postaci hydroksylowego rozpuszczalnika), kwasu Lewisa, lub reagenta sililującego, jako asystentów tej przemiany. W innym przypadku reakcja tych samych substratów (nitroarenu i nukleofila) ma najczęściej odmienny przebieg.[5]



Schemat 2.3 Prawdopodobny mechanizm powstawania związków nitrozowych z adduktów σ^H z pomocą zewnętrznych asystentów.

Dokładny mechanizm powstawania związków nitrozowych z adduktów σ^H w środowisku zasadowym nie jest w pełni poznany. Rola donora protonów, kwasu Lewisa i czynnika sililującego (= G, Schemat 2.3) jest najpewniej taka sama i polega na związaniu się z

atomem tlenu grupy nitrowej adduktu σ^H neutralizując tym samym jego ładunek ujemny (**1** → **2** na Schemacie 2.3). Ułatwia to oderwanie przez zasadę podstawianego protonu pierścienia i odejście atomu tlenu związanego z grupą G (**2** → **4**) z utworzeniem grupy nitrozowej. Siłą napędową oderwania protonu od pierścienia, nawet przez słabą zasadę, jest jego aromatyzacja. Powszechnie zapisuje się tę eliminację jako proces synchroniczny, chociaż moim zdaniem bardziej prawdopodobny jest dwuetapowy przebieg poprzez pochodną dihydroksyloaminy **3**, z której dopiero następuje eliminacja OG^-.

Nieliczne są przykłady reakcji, których postulowany mechanizm zakłada pośrednie tworzenie podstawionych nitrozoarenów pomimo braku zewnętrznych asystentów wspomagających przemianę grupy nitrowej w nitrozową. Rolę pomocniczą w tym procesie przypisuje się grupie sąsiadującej, będącej fragmentem przyłączonego czynnika nukleofilowego w położeniu *orto* do grupy nitrowej w addukcie σ^H. Jest to więc mechanizm szczególny, silnie związany z reagentami biorącymi udział w reakcji.

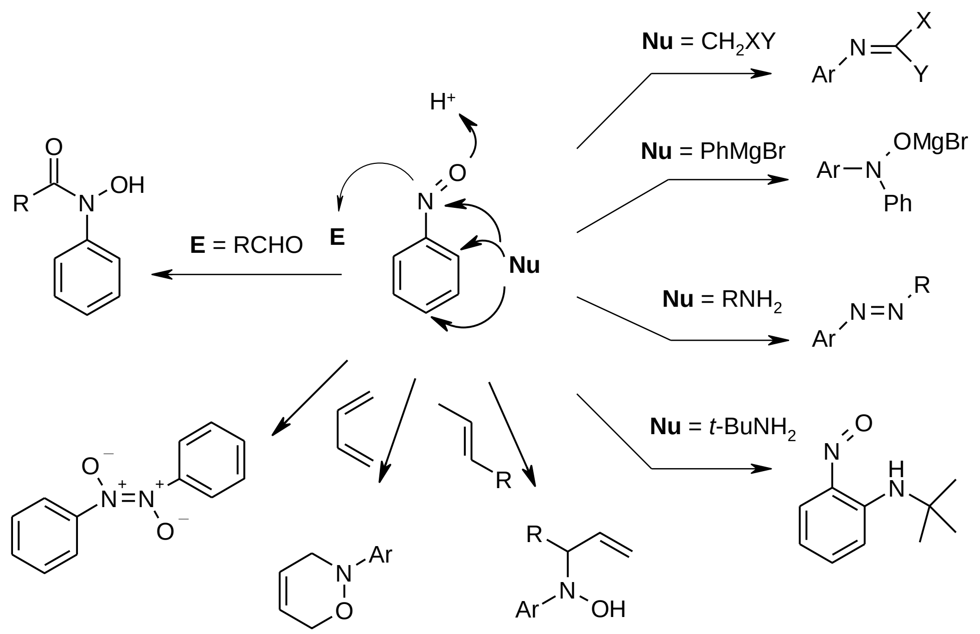
W reakcji nitroarenów z alkilowymi związkami Grignarda i związkami alkilolitowymi addycja nukleofila ma charakter nieodwracalny i addukty σ^H są wyjątkowo trwałe. Ich przemiana w podstawione związki nitrozowe wymaga działania w następnym etapie mocnego kwasu (protonowego lub Lewisa) a powstałe alkilowane nitrozozwiązki są ostatecznymi produktami takiej przemiany (**4**, Nu = alkil, Schemat 2.3).[18]

2.2.2. Reaktywność grupy nitrozowej.

W zdecydowanej większości reakcji, w których nukleofilowe aromatyczne podstawienie wodoru prowadzi do związków nitrozowych, obecność zasady, wyjściowego nukleofila i warunki prowadzenia procesu nie pozwalają na wydzielenie, a nawet wykrycie nitrozoarenu jako produktu pośredniego. Wynika to ze znacznej reaktywności samej grupy nitrozowej, jak też silnie aktywowanego przez nią pierścienia aromatycznego.

Aromatyczne nitrozozwiązki wykazują wysoką reaktywność grupy nitrozowej (Schemat 2.5).[23,24] Spolaryzowane wiązanie azot - tlen, przypomina wiązanie węgiel - tlen w grupie karbonylowej, co tłumaczy podatność grupy N = O na działanie nukleofili. Z drugiej strony, wolna para elektronów na atomie azotu sprawia, że nitrozoareny mają własności nukleofilowe i reagują z elektrofilami, chociaż reakcje tego typu są rzadsze.[25,26] Ambifilowe własności grupy nitrozowej decydują o znacznej łatwości z jaką związki

nitrozowe ulegają dimeryzacji i w istocie wiele z nich w stanie stałym, a nawet w roztworach, występuje w postaci dimerów.[27,28] Typowe nukleofilowe i elektrofilowe reakcje nitrozoarenów przedstawia Schemat 2.4. Oprócz przemian samej grupy nitrozowej warto zwrócić uwagę na reaktywność aktywowanego przez nią pierścienia aromatycznego, która umożliwia przebieg nukleofilowych reakcji podstawienia wodoru (ONSH)[29] lub chlorowców (S_NAr)[30,31] w pierścieniu, chociaż reakcje tego typu opisane w literaturze są bardzo nieliczne.



Schemat 2.4 Reaktywność grupy nitrozowej aromatycznych nitrozozwiązków.

Dodatkowo nitrozobenzen ulega reakcji Dielsa-Aldera z dienami oraz reakcji nitrozoenowej.

Oprócz procesów typowo jonowych pochodne nitrozobenzenu podatne są również na procesy jednoelektronowe obejmujące rodniki i jony rodnikowe. Mogą być przekształcone do rodników lub jonów rodnikowych przez niektóre środki utleniające lub redukujące, fotochemicznie lub w procesach elektrochemicznych. Reagują także łatwo z innymi wolnymi rodnikami i działają jako pułapki spinowe.

Charakterystyczną cechą grupy nitrozowej jest jej dwukierunkowa podatność na procesy redoks, nie uwzględnione na Schemacie 2.4. Łatwość, z jaka grupa ta ulega zarówno utlenieniu jak i redukcji jest jedną z przyczyn sporych trudności przy syntezie związków nitrozowych wykorzystującej procesy redoks, takie jak utlenianie aryloamin, czy redukcja nitroarenów.[32] Trudno jest bowiem zatrzymać proces na pożądanym etapie, a ponadto

reaktywne związki obecne w czasie reakcji wchodzą między sobą w rozmaite reakcje kondensacji czego wynikiem jest wielość produktów takich jak aminy, hydroksyloaminy, związki azowe i azoksy.

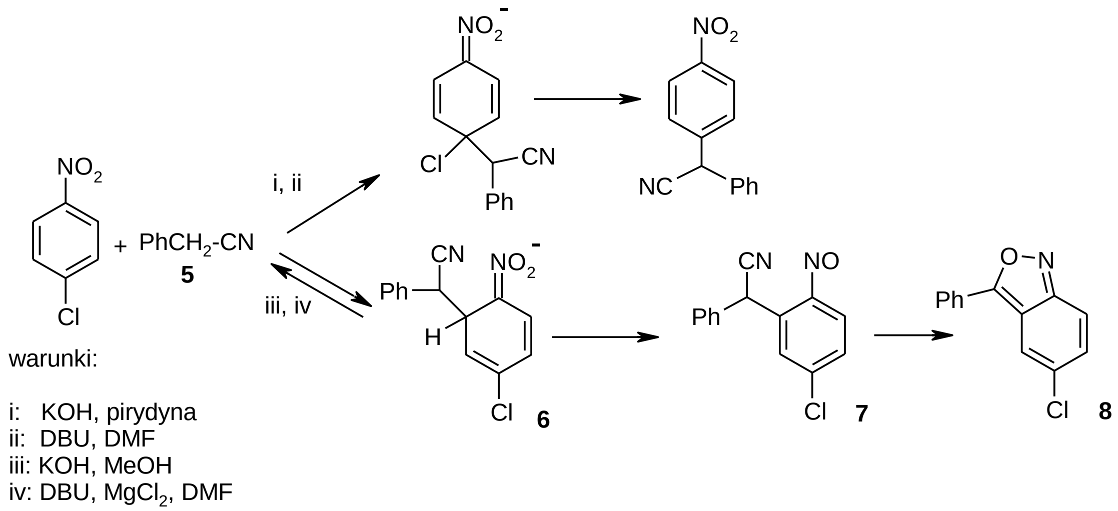
2.2.3. Nitrozozwiązki jako nietrwałe produkty przejściowe w reakcjach nitroarenów z nukleofilami.

Mechanizm przemiany adduktu σ^H do związków nitrozowych omówiony został pokrótce w poprzednim rozdziale (Schemat 2.3). W tym rozdziale chciałabym przedstawić ciekawsze reakcje z udziałem nitroarenów i naładowanych nukleofili, w których postuluje się powstawanie nitrozozwiązku jako produktu przejściowego. Dokładny przebieg niektórych z tych reakcji był przedmiotem długotrwałych badań i dociekań. W innych przypadkach proponowany przez autorów mechanizm nie wywołał większych dyskusji, ale też nie uzyskał ostatecznego potwierdzenia. We wszystkich jednak tych reakcjach istnieją poważne powody, by uznać przekształcenie adduktu σ^H w podstawiony cząsteczką nukleofila związek nitrozowy za kluczowy etap w wieloetapowej reakcji, której produkty końcowe taki mechanizm uzasadniają.

2.2.3.1. Reakcja nitroarenów z aktywnymi związkami cyjanometylenowymi.

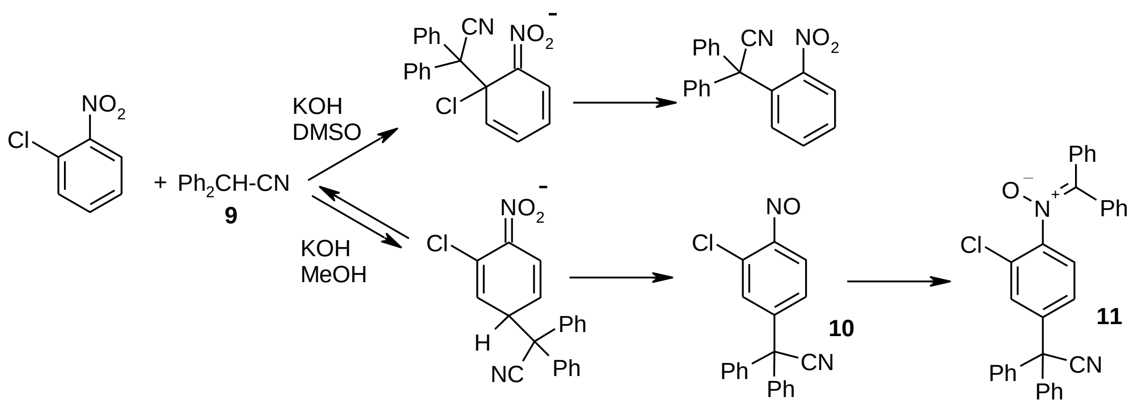
Do ilustracji znaczenia warunków reakcji i dodatkowych reagentów dla skierowania reakcji w stronę podstawienia wodoru $S_N{}^HAr$ z utworzeniem związku nitrozowego najlepiej nadają się reakcje *o*- i *p*-chloronitrobenzenu z fenyloacetonitrylem (**5**) i jego pochodnymi. W aprotonowych warunkach, w pirydynie lub DMF, *p*-chloronitrobenzen ulega standardowej reakcji podstawienia anionem **5**, gdyż szybsza addycja nukleofila do pozycji *orto* jest odwracalna, a addukt σ^H (**6**) nie ma warunków do przekształcenia w trwały produkt (Schemat 2.5). Inaczej przebiega reakcja w metanolu, gdzie protonowanie ujemnie naładowanej grupy nitrowej umożliwia eliminację cząsteczki wody i utworzenie nitrozoarenu **7**. Ten ostatni ulega deprotonowaniu a zlokalizowany głównie na atomie tlenu anion wchodzi w reakcję addycji-eliminacji anionu CN^- z zamknięciem pięcioczłonowego pierścienia antranilu (**8**). Chociaż wydawało się, że ta prosta metoda syntezy [2,1]benzizoksazoli, nazwana reakcją Davisa,[33] ograniczona jest do środowiska alkoholowego, tę samą rolę co ROH spełnia także kwas Lewisa (Mg_2Cl, Schemat 2.5,

warunki iv) w aprotonowym DMF.[34] Zmiana rozpuszczalnika w istotny sposób rozszerzyła możliwości i zakres tej reakcji.



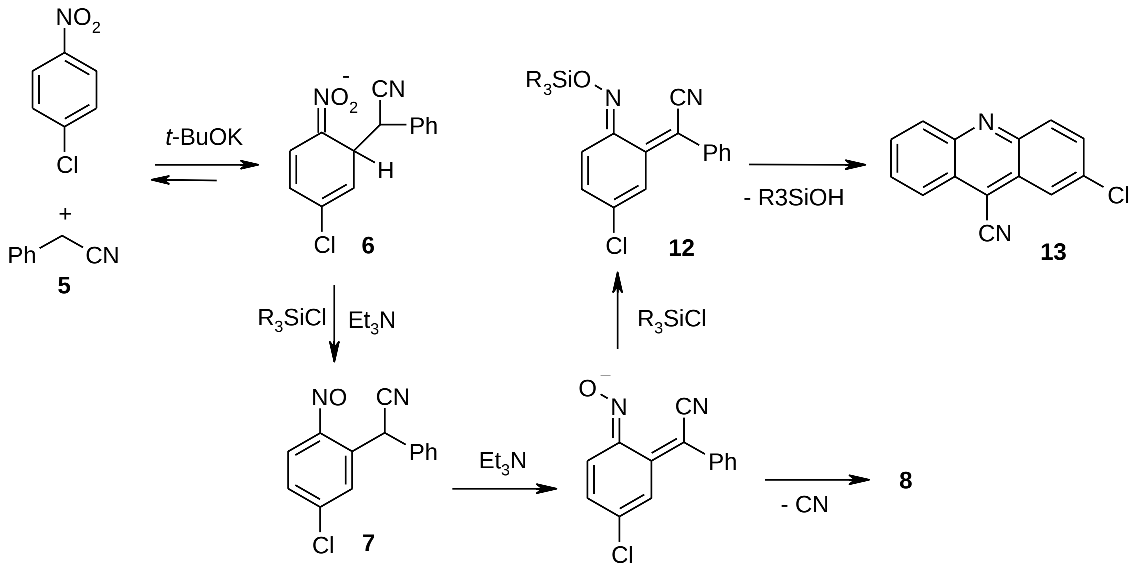
Schemat 2.5 Możliwe drogi przemiany *p*-chloronitrobenzenu z aktywnym związkiem cyjanometylenowym.

Protonowe środowisko reakcji zmienia także przebieg reakcji *orto*-chloronitrobenzenu z difenyloacetonitrylem (**9**) wobec KOH (Schemat 2.6). Tym razem, pozbawiony możliwości deprotonowania i cyklizacji nitrozozwiązek **10** ulega kondensacji z anionem **9** tworząc nitron **11**.[35] Podobnie jak w poprzednim procesie, struktura produktu końcowego dobitnie wskazuje na pośrednie powstawanie związku nitrozowego, który jako taki nie został w tej reakcji wykryty.



Schemat 2.6 Możliwe drogi przemiany *o*-chloronitrobenzenu z aktywnym związkiem cyjanometylenowym.

Wykazano ponadto, że kombinacją poszczególnych elementów reakcji: zasada, rozpuszczalnik, kwas Lewisa oraz procedura, można wpływać także na kierunek przemiany przejściowego związku nitrozowego, i otrzymywać odmienne produkty końcowe. W 2007 roku została opisana reakcja aryloacetonitryli z nitroarenami z użyciem odpowiednich kwasów Lewisa i czynników sililujących, do syntezy skondensowanych układów heterocyklicznych.[36] Procedura step-by-step zapewniała w pierwszym etapie wydajne tworzenie adduktu σ^H. Jego przekształcenie pod działaniem czynników sililującymi w podstawiony nitrozoaren **7** a następnie jego sililowanie pozwoliło na otrzymanie odpowiednich cyjanoakrydyn **13** (Schemat 2.7).

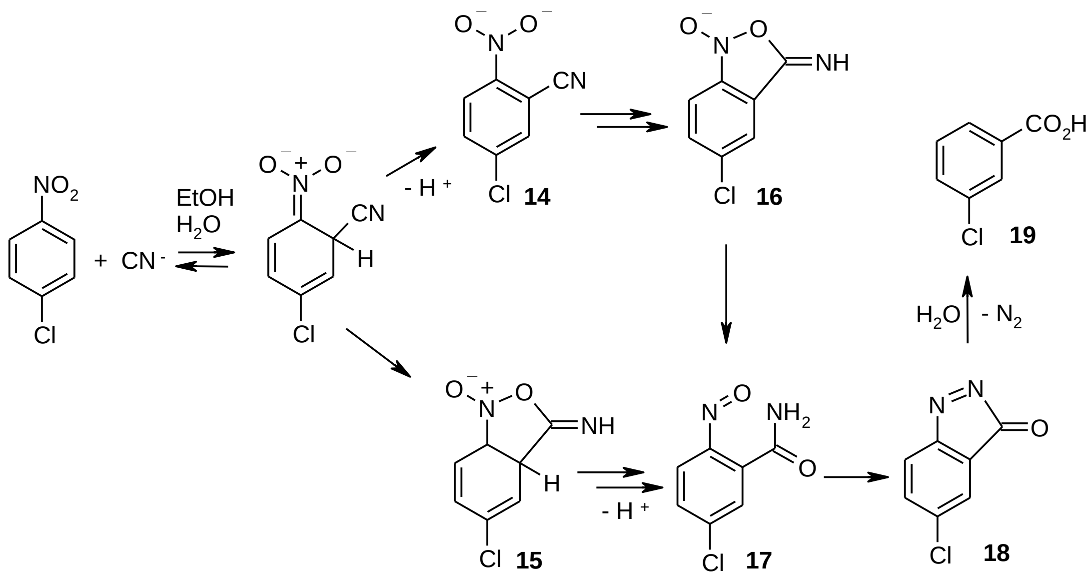


Schemat 2.7 Reakcja aryloacetonitrylu z nitroarenem wg procedury step-by-step.

Proponowany na Schemacie 2.7 mechanizm postulujący pośrednie tworzenie sililowanej formy nitrozozwiązku **12** wynika z obserwacji, że powstawaniu akrydyny sprzyja większy nadmiar czynnika sililującego, a w przypadku jego mniejszej ilości w znacznym stopniu tworzy się [2,1]benzizoksazol (**8**).[36]

2.2.3.6. Reakcje nitroarenów z jonami cyjankowymi.

Stosunkowo najlepiej zbadany jest mechanizm odkrytej w roku 1871 reakcji von Richtera, w której z *para*-podstawionych pochodnych nitrobenzenu pod działaniem jonów cyjankowych powstają *meta*-podstawione kwasy benzoesowe (Schemat 2.8).[37]

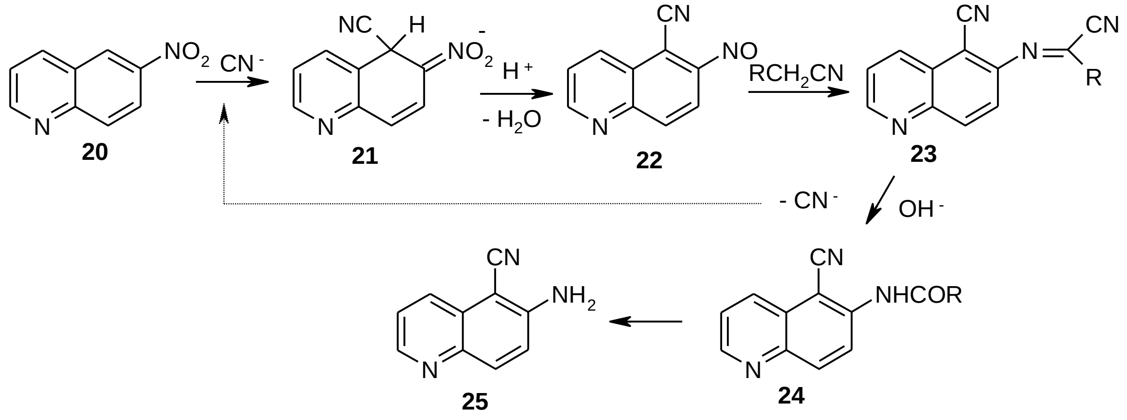


Schemat 2.8 Reakcja von Richtera – synteza *meta*-podstawionych kwasów benzoesowych.

Powyższy schemat mechanistyczny powstał w wyniku kilkuletnich prac kilku grup badaczy.[38,39,40,41] Warto zauważyć, że wyjaśnienie mechanizmu tej reakcji, i to w postaci alternatywnej, nastąpiło dopiero w latach 60-tych. Mechanistycznie reakcja różni się nieco od wcześniej przedstawionych, ponieważ w konwersji adduktu σ^H do związku nitrozowego zakłada się udział grupy sąsiadującej. Zgodnie z Rosenblumem[39] obecność grupy CN w pierścieniu adduktu sprawia, że geminalny, stosunkowo kwaśny proton może ulec oderwaniu, a addukt σ^H przekształceniu do postaci dianionu **14**, który z kolei ulega wewnątrzcząsteczkowej addycji do grupy CN (**16**). Otwarcie pierścienia pięcioczłonowego i protonowanie amidowego azotu daje nitrozobenzamid **17**, po czym następuje cyklizacja, przyłączenie jonów hydroksylowych i po uwolnieniu cząsteczkowego azotu powstaje produkt **19** (atom wodoru zastępujący grupę nitrową pochodzi od rozpuszczalnika). Wariant proponowany przez Bunnetta zakłada addycję atomu tlenu do grupy cyjanowej już na etapie addukt σ^H, ale bezspornym przejściowym produktem w obu wariantach jest 2-nitrozobenzamid **17**.[38]

Interesującą reakcję opublikowaną w latach 80-tych przez japońskich autorów przedstawia Schemat 2.9.[42] Substratami są w niej bardzo aktywne, głównie bicykliczne i heterocykliczne, nitroareny a z drugiej strony pochodne acetonitrylu o znacznej kwasowości takie jak malononitryl (R = CN), cyjanoaceton (R = COMe) czy 4-nitrofenyloacetonitryl (R = 4-$NO_2C_6H_4$).[43,44,45] Reakcja katalizowana jest przez jony cyjankowe, ale także przez zasady hydroksylowe takie jak KOH. Mechanizm tej

zaskakującej na pozór przemiany podany przez autorów został zakwestionowany przez Mąkoszę, który zaproponował racjonalne wyjaśnienie jej przebiegu,[5] potwierdzone następnie eksperymentalnie przez innych badaczy.[46]



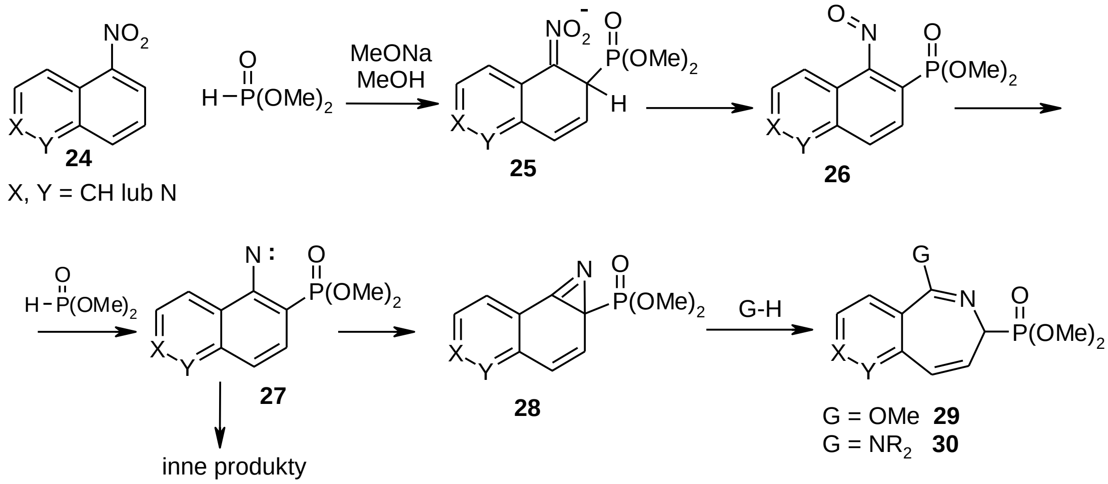
Schemat 2.9 Reakcja aktywnych nitroarenów ze związkami cyjanometylenowymi.

Addukt σ^H anionu CN^- (dodanego, albo powstającego w reakcji) do nitroarenu (**21**) przekształca się do związku nitrozowego **22** podobnie jak w reakcji von Richtera. Pomimo, że reakcja jest prowadzona w aprotonowym rozpuszczalniku przyjmuje się, że donorem protonu wspomagającym w tym procesie eliminację cząsteczki wody jest użyta w nadmiarze pochodna acetonitrylu o znacznej kwasowości. Nitrozoaren **22** ulega kondensacji Ehrlicha-Sachsa z wyjściowym CH kwasem z utworzeniem pochodnej iminy **23**. Ta ostatnia przyłącza anion hydroksylowy i eliminuje jon cyjankowy, który bierze następnie udział w tworzeniu adduktu σ^H z nitroarenu **20**.

2.2.3.2.. Reakcja nitroarenów z fosforynami alkilowymi.

Anion fosforynu dimetylowego reaguje z nitroarenami w układzie MeONa/MeOH dając produkty, których powstawanie wyjaśnić można przyjmując transformację przejściowego związku nitrozowego (Schemat 2.10). Reakcja odkryta przez Mąkoszę i Danikiewicza polega na utworzeniu adduktu σ^H (**25**) z anionu fosforynowego i nitroarenu, przekształceniu go w odpowiedni nitrozozwiązek **26**, który redukuje się obecnym w nadmiarze anionem fosforynowym do nitrenu **27**. Wewnątrzcząsteczkowa insercja do sąsiadującego wiązania podwójnego po serii przegrupowań i przyłączeniu cząsteczki metanolu lub dodanej aminy (GH = MeOH lub R_2NH) prowadzi do pochodnej benzazepiny, odpowiednio **29** lub **30**.[47] Szczególnie w tym drugim przypadku, na skutek

większej nukleofilowości dialkiloaminy, benzodiazepina **30** powstaje z wysoką wydajnością i nie towarzyszą jej w znacznych ilościach produkty uboczne.



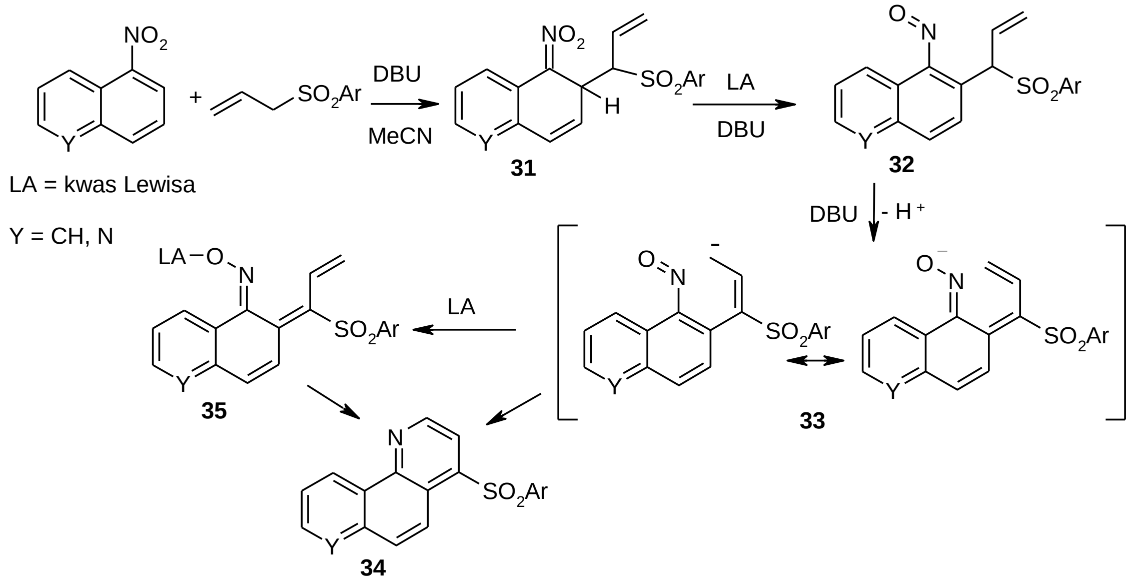
Schemat 2.10 Reakcja nitroarenów z anionem fosforynu dimetylowego.

2.2.3.3. Reakcja z sulfonami allilowymi i arylometylowymi

Środowisko protonowe rozpuszczalników hydroksylowych, często skuteczne we wspomaganiu przekształcenia adduktów σ^H w pośrednie związki nitrozowe, ogranicza możliwość reakcji potencjalnych nukleofili do związków o stosunkowo znacznej kwasowości. Zastosowanie w tym samym celu kwasów Lewisa lub czynników sililujących rozszerza zakres reakcji na słabsze CH kwasy, których wprowadzenie do reakcji umożliwia przeprowadzenie innych przemian związków nitrozowych. Przykładem mogą być reakcje karboanionów stabilizowanych grupą arylosulfonową z aktywnymi nitroarenami prowadzone w aprotonowych rozpuszczalnikach z użyciem DBU jako zasady i kwasu Lewisa [np. $Ti(OEt)_4$] lub BSA jako reagenta sililującego.[48,49,50]

Liczne sulfony arylowo cynamylowe i proste sulfony arylowo allilowe można wprowadzić w tę reakcję z aktywnymi nitroarenami takimi jak nitronaftalen, nitrochinoliny i nitropirydyny (Schemat 2.11). Przebiega ona przez addukt σ^H **31**, który z pomocą kwasu Lewisa ulega przekształceniu w nitrozowy związek pośredni **32**. Wobec silnej zasady **32** ulega deprotonowaniu i cyklizacji, której charakter nie jest pewny. Anion **33** ma ładunek rozproszony na grupę nitrozową i w mniejszym stopniu na łańcuch allilowy. Możliwa jest więc kondensacji typu Ehrlicha-Sachsa terminalnym atomem

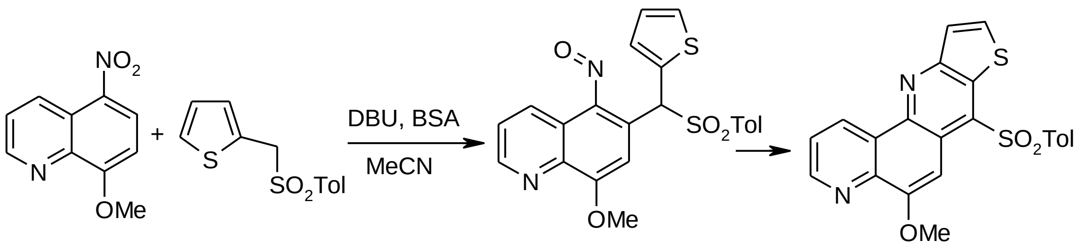
allilowym, jak też reakcja elektrocykliczna zakończona eliminacją wody, lub LA-OH, jeżeli atom tlenu zostanie zsililowany (**33** → **35**).



Schemat 2.11 Reakcja nitroarenów z sulfonami allilowymi.

Wewnątrzcząsteczkową wersję tej reakcji przeprowadzono na pochodnych 3-nitroaniliny z odpowiednią grupą allilosulfonową na atomie azotu. Doprowadziła ona do kaskadowej reakcji z kolejną cyklizacją dwóch pierścieni. Reakcje te zachodzą wobec takich kwasów Lewisa jak $MgCl_2$, $Ti(OR)_4$ (R = Et, *i*-Pr), lub bis-trimetylosililoacetamid (BSA).[51,52]

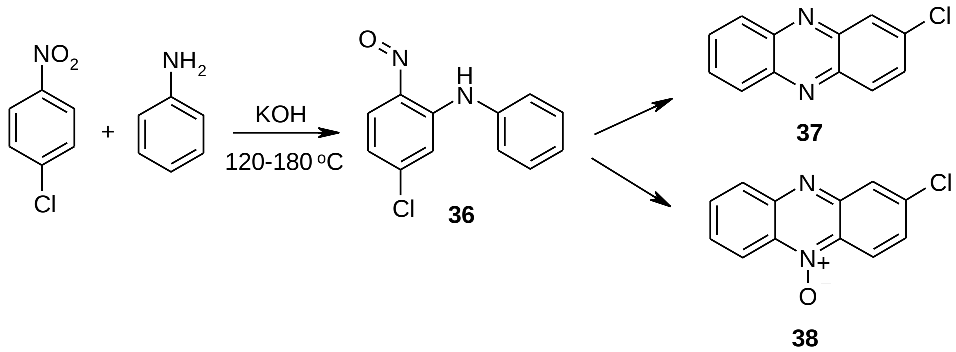
Pewnym rozszerzeniem powyższej reakcji jest zastosowanie w niej sulfonów arylowo tienylometylowych, w których wiązanie C2-C3 pięcioczłonowego pierścienia aromatycznego spełnia tę samą rolę co podwójne wiązanie w ugrupowaniu allilowym. Podobny przebieg reakcji jak na Schemacie 2.11 prowadzi w tym wypadku do skondensowanych układów wielopierścieniowych.[53] Przykład takiej reakcji pokazuje Schemat 2.12.



Schemat 2.12 Reakcja sulfonów arylowo tienylometylowych z nitroarenami.

2.2.3.4. Reakcje nitroarenów z pochodnymi aniliny.

Opisana na początku zeszłego wieku kondensacja nitrobenzenu z aniliną i ich podstawionych pochodnych, prowadzona we wrzących węglowodorach w obecności KOH, prowadziła do pochodnych fenazyny i jej *N*-tlenku.[54] Pomimo pewnych modyfikacji i usprawnień dokonywanych w późniejszych latach reakcja była na ogół nieselektywna, wydajności produktów były niewysokie, i towarzyszyły im znaczne ilości produktów ubocznych, głównie azo- i azoksyarenów. Mechanizm reakcji zaproponowany przez autorów okazał się błędny, późniejsze studia wykazały, że pośrednim produktem, nie wydzielonym wprawdzie z reakcji, musi być powstała z adduktu σ^H *N*-arylo-2-nitrozoanilina (**36**, Schemat 2.13).[55,56,57]



Schemat 2.13 Reakcja Wohla-Auego – synteza pochodnych fenazyny.

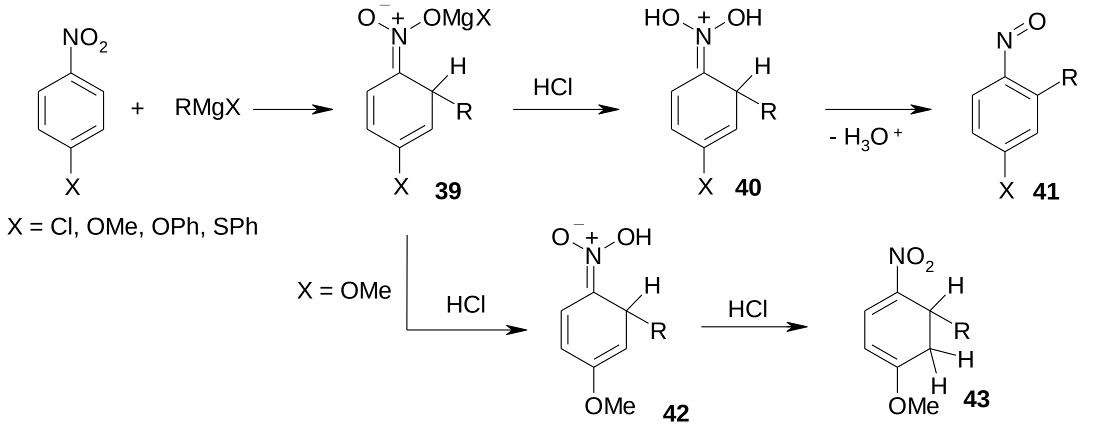
Pomimo licznych wad, prostota procedury i dostępność substratów sprawiła, że reakcja ta przez długi czas była wykorzystywana do syntezy pochodnych fenazyny.[58]

2.2.4. Synteza trwałych nitrozozwiązków, produktów aromatycznego nukleofilowego podstawienia wodoru.

2.2.4.1. Reakcja nitroarenów z odczynnikami Grignarda.

Alkilomagnezowe związki Grignarga przyłączają się w niskiej temperaturze do nitroarenów tworząc addukty σ^H w sposób nieodwracalny. Ich trwałość wynika z wysokiej energii karboanionu alkilowego i siły, w znacznym stopniu kowalencyjnego, wiązania tlen-magnez. Addukty te poddane działaniu kwasów protonowych (35% HCl) lub kwasów Lewisa (BF_3) przekształcają się w odpowiednie alkilowane nitrozoareny **41**,

które są wystarczająco trwałe aby można było je wydzielić i scharakteryzować (Schemat 2.14).[59] Bartoli, który te reakcje badał, przedstawia to przekształcenie wobec mocnego kwasu protonowego jako eliminację jonu hydroniowego z podwójnie protonowanego adduktu σ^H **40**.

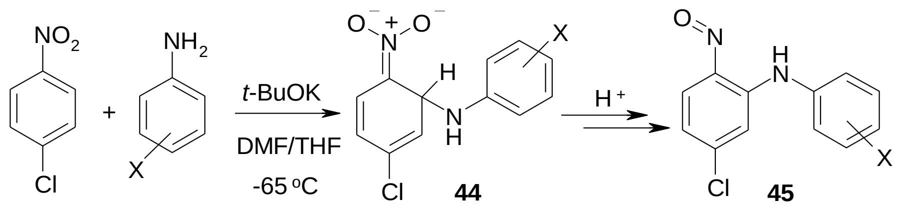


Schemat 2.14 Reakcja z odczynnikami Grignarda.

Reakcja ma inny przebieg, gdy w położeniu *para* nitroarenu znajduje się grupa elektro-donorowa z wolną parą elektronową, taka jak OMe. Po pierwszym protonowaniu adduktu σ^H na atomie tlenu (**39** →**42**) drugie protonowanie ma miejsce w pierścieniu, na atomie węgla wzbogaconym dodatkowo w ładunek ujemny z grupy metoksylowej, co prowadzi do trwałego adduktu **43**.

2.2.4.2. Reakcja nitroarenów z anionami anilin. Udział grupy sąsiadującej.

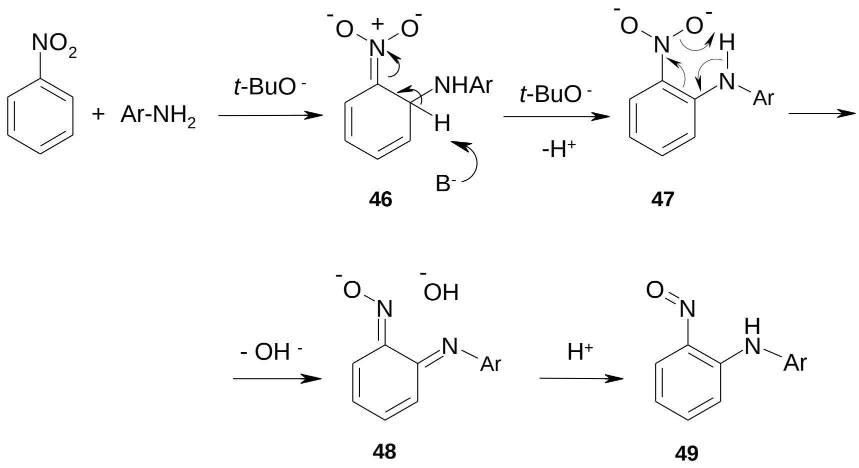
Opisana wyżej, ponad stuletnia (1901) reakcja Wohla-Auego byłaby znakomitą metodą syntezy fenazyn i ich *N*-tlenków z nitroarenów i anilin, gdyby nie to, że jest nieselektywna, prowadzona w drastycznych warunkach i wydajności produktów są z reguły niskie. W 2007 roku opisana została przez Wróbla i Kwasta procedura pozwalająca rozdzielić tę reakcję na dwa etapy, a tym samym na otrzymywanie z nitroarenów i anilin trwałych *N*-arylo-2-nitrozoanilin, będących produktami przejściowymi w oryginalnej reakcji Wohla-Auego. Reakcja nitroarenu i aryloaminy prowadzona jest w aprotonowych rozpuszczalnikach (DMF, THF) w obecności trzech ekwiwalentów *tert*-butanolanu potasu, w możliwie niskiej temperaturze (-65, -78 ^oC). Neutralizacja mieszaniny reakcyjnej pozwala na wydzielenie nitrozoaniliny na ogół z dobrą wydajnością (Schemat 2.15).[1,2]



Schemat 2.15 Reakcja nitroarenów z anilinami prowadząca do *N*-arylo-2-nitrozoanilin.

Reakcja przebiega w środowisku aprotonowym, bez udziału pomocnych asystentów (np. kwasu Lewisa). W takich warunkach, jak to było pokazane wcześniej, można by się było spodziewać nukleofilowego podstawienia chlorowca (*para*-Cl w przykładzie na Schemacie 2.15), lub oksydatywnego podstawienia wodoru w pozycji *orto*. Takie procesy rzeczywiście mają miejsce, jednak w wiekszości przypadków jako reakcje uboczne i to w niewielkim zakresie.

Mechanizm przemiany prowadzącej do utworzenia trwałej *N*-arylo-2-nitrozoaniliny nie jest w pełni poznany. Początkowo uważano, że właściwa przemiana adduktu **44** w produkt **45** następuje w czasie neutralizacji mieszaniny reakcyjnej, która była przeprowadzana w temperaturze, w której prowadzona była reakcja (-60 lub -78 °C) za pomocą kwasu octowego. Byłby to więc wariant transformacji adduktu σ^H analogiczny do zachodzącego środowisku protonowym z tą różnicą, że addukt σ^H wytworzony byłby w niskiej temperaturze ilościowo, a protonowany w następnym etapie (procedura step-by-step),[1] oraz tak jak to miało miejsce w reakcjach alkilowania opisanych przez Bartoliego.[17] Późniejsze obserwacje i dokładniejsze badania modelowej reakcji doprowadziły do zaproponowania innego przebiegu reakcji.[2] Okazało się bowiem, że (i) reakcja wymaga znacznie więcej zasady (3 ekw.), niż potrzeba jej do deprotonowania aryloaminy i utworzenia adduktu σ^H (1 ekw.), (ii) neutralizacja mieszaniny reakcyjnej doprowadzonej do temperatury pokojowej, nawet po dłuższym czasie, pozwala otrzymać nitrozoanilinę bez spadku wydajności, (iii) neutralizacja nie wymaga mocnego kwasu, wystarczający jest wodny roztwór chlorku amonu. Te i inne jeszcze fakty doprowadziły do wniosku, że całkowita reakcja ma miejsce w aprotonowych warunkach i w niskiej temperaturze, natomiast neutralizacja służy jedynie sprotonowaniu *N*-arylo-2-nitrozoaniliny powstającej w postaci anionu. Na tej podstawie zaproponowano mechanizm, który zakłada udział grupy sąsiadującej w przekształceniu grupy nitrowej w nitrozową (Schemat 2.16).[2]



Schemat 2.16 Postulowany mechanizm powstawania *N*-arylo-2-nitrozoanilin.

Według tego schematu, z powstającego pierwotnie adduktu σ^H **46** silna zasada odrywa proton od atomu węgla sp^3 powodując rearomatyzację pierścienia i utworzenie dianionu **47**. Ten etap przypomina mechanizm proponowany przez Rosenbluma dla reakcji von Richtera (struktura **14**, Schemat 2.8).[39] Wewnątrzcząsteczkowe przeniesienie protonu z atomu azotu na atom tlenu **36** i odejście anionu hydroksylowego przebiega prawdopodobnie synchronicznie i prowadzi do anionowej formy nitrozoaniliny **48**. W ostatnim etapie, w czasie przerobu reakcji, po protonowaniu **48** powstaje *N*-arylo-2-nitrozoanilina **49** jako finalny produkt.

Zazwyczaj związki nitrozowe powstające z adduktów σ^H są bardzo reaktywne. W warunkach reakcji ulegają procesom następczym i nie udaje się ich wydzielić z mieszaniny reakcyjnej. *N*-Arylo-2-nitrozoaniliny są związkami o wysokiej kwasowości, powstają w niskiej temperaturze w formie anionu i nie ulegają protonowaniu dzięki czemu są odporne na dalsze reakcje z nukleofilami i zasadami obecnymi w układzie. Końcowy wynik reakcji jest więc wypadkową warunków reakcji i struktury powstającego związku nitrozowego.

2.3. Wielopierścieniowe związki heterocykliczne, pochodne fenazyny.

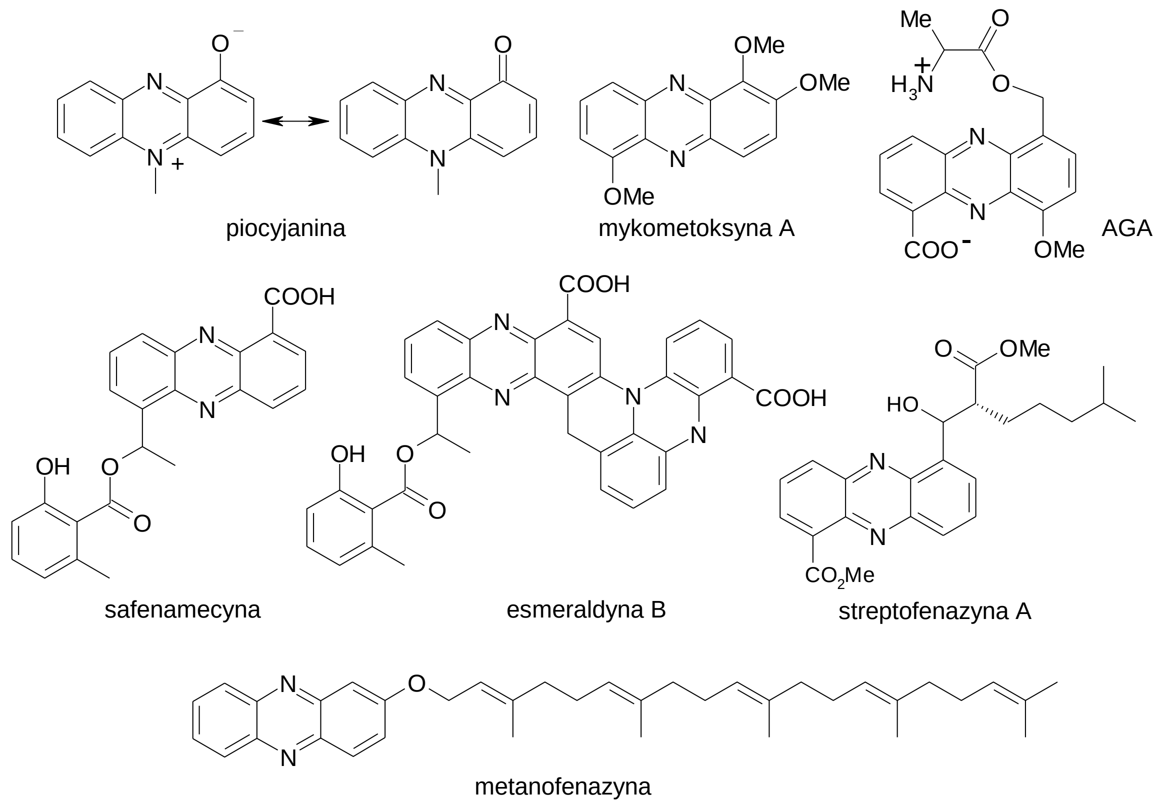
2.3.1. Znaczenie pochodnych fenazyny w przyrodzie, medycynie i technice.

Synteza skondensowanych azotowych związków heterocyklicznych jest jednym z ważnych kierunków badań współczesnej chemii organicznej. Zainteresowanie to spowodowane jest powszechną obecnością tych związków w przyrodzie, jak również biologiczną aktywnością wielu pochodnych heterocyklicznych zarówno pochodzenia naturalnego jak i syntetycznych. Ponad 90% związków będących w kręgu zainteresowań przemysłu farmaceutycznego na świecie to pochodne aromatyczne, w znakomitej większości heterocykliczne.[60]

Pochodne fenazyny stanowią dużą grupą naturalnych związków heterocyklicznych zawierających dwa atomy azotu w skondensowanym pierścieniu pirazyny. Od 1859, kiedy wyizolowano niebieski barwnik o nazwie piocyjanina (5 -*N*-metylofenazyn-1-on), ponad 100 różnych, naturalnych pochodnych fenazyny zostało zidentyfikowanych a wielokrotnie więcej związków o szkielecie fenazyny zostało zsyntetyzowanych.[61,62,63] Jedynym jak dotąd wyjątkiem naturalnej fenazyny nie bakteryjnego pochodzenia jest metanofenazyna, wydzielona z archeonów (*archea*).[61a] Wszystkie pozostałe wyizolowane zostały z bakterii, występują głównie jako wtórne metabolity bakterii z klasy *Pseudomonas, Streptomyces* i szeregu innych spotykanych w glebie lub siedliskach morskich.

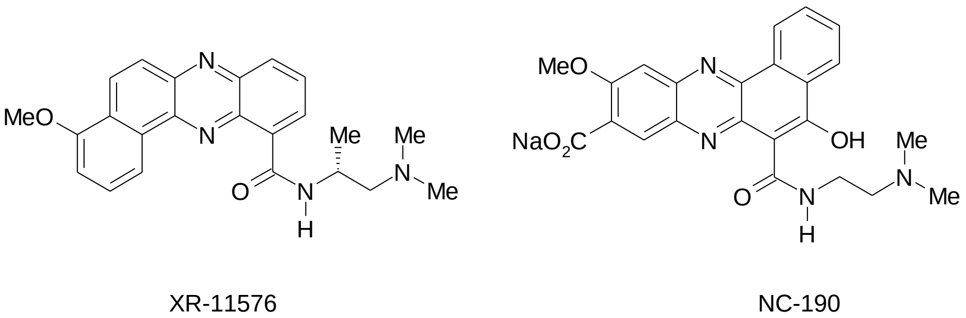
Wykazują one silne działanie antybiotyczne jak np. kwas D-alanylogriseoluteinowy (AGA),[61d] safenomycyna czy esmeraldyna B, a ponadto przeciwmalaryczne, przeciwgrzybiczne i przeciwpasożytnicze. Typowe przykłady aktywnych struktur przedstawia Rysunek 2.1.

Szereg nowych pochodnych fenazyny określanych jako streptofenazyny (streptophenazines A-H) zostało wyizolowanych przez Mitovę[64] i niektóre z nich wykazały właściwości przeciwbakteryjne. W ostatnich latach została opisana ich stereochemia[65, 66].



Rysunek 2.1 Przykłady naturalnych pochodnych fenazyny wykazujących właściwości antybakteryjne.

Ze względu na wielostronne działanie biologiczne szczególnie interesujące są pochodne fenazyny z dobudowanym w pozycjach 3,4-pierścieniem karbo- lub heterocyklicznym. Układ taki występuje w związkach: XR-11576[67] i NC-190[68] oraz innych pochodnych fenazyny, które wykazują działanie także cytostatyczne.[69]



Rysunek 2.2 Pochodne fenazyny wykazujące właściwości cytostatyczne.

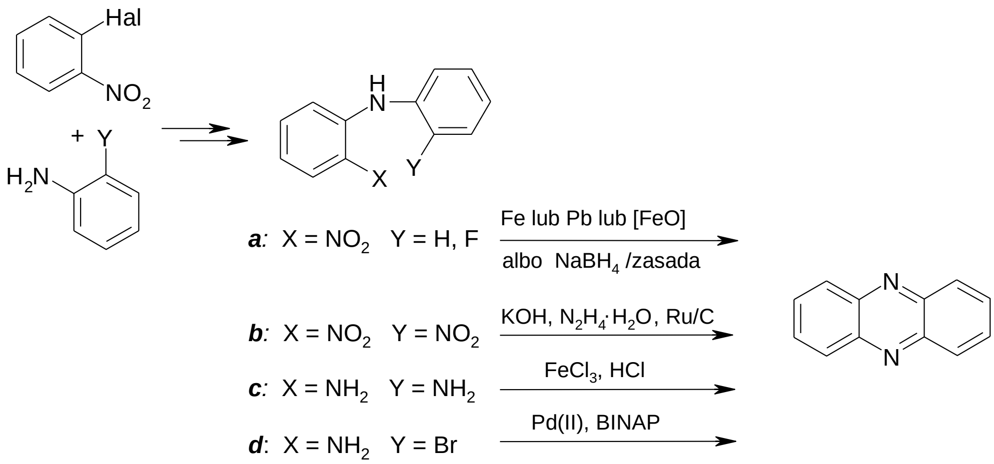
Zarówno naturalne jak i syntetyczne związki oparte na szkielecie fenazyny znalazły także inny obszar zastosowań. Pochodne o własnościach barwników fluorescencyjnych

(pochodzące z *pseudomonas fluorescens*) wzbudzają zainteresowanie w takich dziedzinach jak organiczne półprzewodniki,[70] biosensory,[71] fotouczulacze[72] i inne.

Obecnie wiele nowych złożonych pochodnych fenazyny jest testowanych pod kątem ich wielokierunkowych zastosowań, toteż celowość badań zmierzających do znalezienia nowych, możliwie uniwersalnych metod syntezy tej grupy związków heterocyklicznych nie budzi wątpliwości.

2.3.2. Metody syntezy związków opartych na szkielecie fenazyny.

Pomimo niemałego zainteresowania pochodnymi fenazyny z powodu częstego występowania jej szkieletu w związkach pochodzenia naturalnego i ich syntetycznych analogach o potencjalnym, czy spodziewanym działaniu biologicznym, brak jest jak dotąd wydajnej i ogólnej metody syntezy dowolnie podstawionych układów fenazyny. Opisano wiele reakcji, które znajdują zastosowanie do otrzymywania pochodnych fenazyny, większość z nich sprawdza się jednak w ograniczonym zakresie ze względu na położenie i rodzaj kompatybilnych podstawników.[73] W większości przypadków kluczowym etapem syntezy fenazyn jest zamknięcie centralnego pierścienia pirazyny, z utworzeniem wiązania węgiel-azot, w odpowiednio funkcjonalizowanej difenyloaminie. Do rzadkości należą próby dobudowania pierścienia karbocyklicznego na bazie chinoksaliny.[74]



Schemat 2.17 Metody syntezy fenazyny, w których kluczowym etapem jest utworzenie pierscienia pirazyny.

W popularnych obecnie metodach przedstawionych na Schemacie 2.17 pochodna difenyloaminy jest wyjściowym substratem, w innych (Schemat 2.18) etap ten jest ukryty,

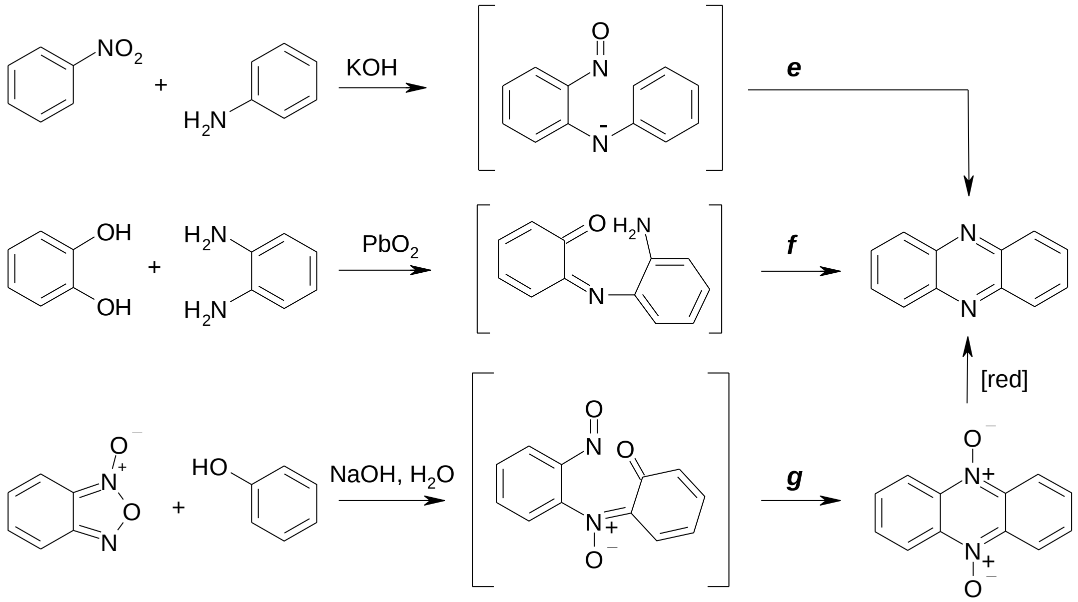
gdyż stanowi końcowe stadium kilkuetapowej drogi reakcji od wyjściowych substratów do końcowej pochodnej fenazyny. Przedstawiony tu bez szczegółów sposób otrzymywania odpowiedniej difenyloaminy jest zagadnieniem, które nierzadko stanowi poważny problem, szczególnie w przypadku specyficznego okładu podstawników wymaganego w docelowej fenazynie. Generalnie, pierwotnym materiałem wyjściowym jest niemal bez wyjątku odpowiednio podstawiony *orto*-halogenonitrobenzen i pochodna aniliny (reakcja S_NAr lub Ullmana).

Jedną z najczęściej stosowanych w pewnym okresie metod syntezy fenazyn (wariant ***a*** na Schemacie 2.17) była cyklizacja 2-nitrodifenyloamin pod działaniem różnych reduktorów takich jak metaliczne żelazo, granulowany ołów, czy szczawian żelaza (II), a właściwie generowany z niego *in situ* tlenek żelaza (II).[75,76] Sposób ten Waterman i Vivian zaczerpnęli z dużo wcześniejszej metody syntezy fenazyn na drodze odtlenienia nitrozwiązków opisaną przez Fishera i Heilera.[77] Metoda ta jest skuteczna także w przypadku 2-nitro-2'-fluorodiaryloamin, gdyż cyklizacja następuje wyłącznie na drodze podstawienia atomu fluoru (Y = F).[76]

Reduktywną cyklizację 2,2'-dinitrodifenyloamin (wariant ***b***) przeprowadzano w łagodnych warunkach alkalicznych z użyciem hydratu hydrazyny i rutenu na węglu lub niklu Raneya jako reduktora.[78,79] Dwuetapowym wariantem tej reakcji można nazwać proces polegający na wstępnej redukcji dinitrodifenyloaminy cynkiem w kwasie octowym z następczym łagodnym utlenianiem za pomocą $FeCl_3$ lub H_2O_2, w czasie którego następuje cyklizacja. Osobno, 2,2'-diaminodiaryloaminy były cyklizowane (***c***) pod wpływem różnych utleniaczy z takim samym skutkiem.[80] Fakt, że zamknięcie centralnego pierścienia pirazyny można osiągnąć wychodząc z dwóch przeciwnych stanów (stopni utlenienia) kluczowego atomu azotu stosując utlenianie grupy aminowej bądź redukcję nitrowej nasuwa myśl, że reaktywnym indywiduum które bierze udział w tworzeniu nowego wiązania azot-węgiel może być pośrednie stadium w obu procesach redoks, czyli związek nitrozowy. Brak jest jednak potwierdzenia tej hipotezy w literaturze, chociaż można znaleźć pewne rozważania biorące pod uwagę udział grupy nitrozowej w procesie reduktywnej cyklizacji 2,2'-dinitrodifenyloamin.[78]

Pozytywne i bardzo obiecujące rezultaty otrzymano niedawno w cyklizacji (***d***) polegającej na wewnątrzcząsteczkowym *N*-arylowaniu 2-nitro-2'-bromodiaryloamin katalizowanym kompleksami Pd(0).[81]

Przez długi czas ważnymi drogami syntezy fenazyn były te zaprezentowane na Schemacie 2.18. Jedna z najstarszych, metod, reakcja Wohla-Auego (***e***) omówiona została wcześniej.[54,58] Kondensacja *orto*-benzochinonów z pochodnymi *orto*-fenylenodiaminy (***f***) w łagodnych warunkach prowadzi do fenazyn i droga ta była uznaną metodą otrzymywania 1-metoksyfenazyny, półproduktu w syntezie piocyjaniny.[82,83] Pochodne benzochinonu nie są łatwo dostępne. Generowane są *in situ* przez utlenienie pochodnych katecholu, bywają też zastępowane przez nasycone 1,2 diketony, ale wówczas produkt kondensacji z arylenodiaminą wymaga dodatkowego odwodornienia.[84]



Schemat 2.18 Popularne metody syntezy fenazyny opisane w literaturze.

Również nie bezpośrednio do fenazyn, ale do ich *N,N*-ditlenków prowadzi kondensacja fenoli z benzofuroksanami (***g***).[85] Docelowe fenazyny otrzymuje się przez redukcję ditlenków różnymi reduktorami. Także i ta metoda charakteryzuje się niekombatybilnością z niektórymi typami podstawników, jej zakres jest więc ograniczony.

3. BADANIA WŁASNE

Synteza i reaktywność *N*-arylo-2-nitrozoanilin oraz ich wykorzystanie w syntezie wielopierścieniowych związków heterocyklicznych pochodnych fenazyny.

3.1. Synteza *N*-arylo-2-nitrozoanilin.

Nukleofilowe podstawienie wodoru w aromatycznych związkach nitrowych jest reakcją znaną od dawna, jednak jej teoretyczne, oraz praktyczne znaczenie w syntezie organicznej rośnie wyraźnie dopiero w ostatnich latach.[5,6,7,8] W przeciwieństwie do klasycznej reakcji nukleofilowego aromatycznego podstawienia S_NAr, podstawienie wodoru (S_N^HAr) umożliwia wprowadzanie nowego podstawnika w aktywowanej pozycji pierścienia aromatycznego bez wymaganej obecności jakiejkolwiek grupy opuszczającej w tej pozycji. Znanych jest szereg dróg, na których utworzony pierwotnie addukt-σ^H przekształca się w produkt podstawienia wodoru. Jedną z mniej znanych i intencjonalnie wykorzystywanych w syntezie jest droga polegająca na formalnie wewnątrzcząsteczkowym procesie redoks, w wyniku którego aromatyzacji pierścienia towarzyszy przekształcenie grupy nitrowej w nitrozową. Ze względu na dużą reaktywność grupy nitrozowej, w opisanych reakcjach, których taki przebieg jest postulowany, wydzielano jedynie produkty następczych przemian hipotetycznych, przejściowych nitrozoarenów (rozdział 2.2.3). Dopiero w 2007 roku w grupie prof. Wróbla udało się opracować metodę syntezy *N*-arylo-2-nitrozoanilin w skali preparatywnej i z powodzeniem je wyodrębnić.[1,2]

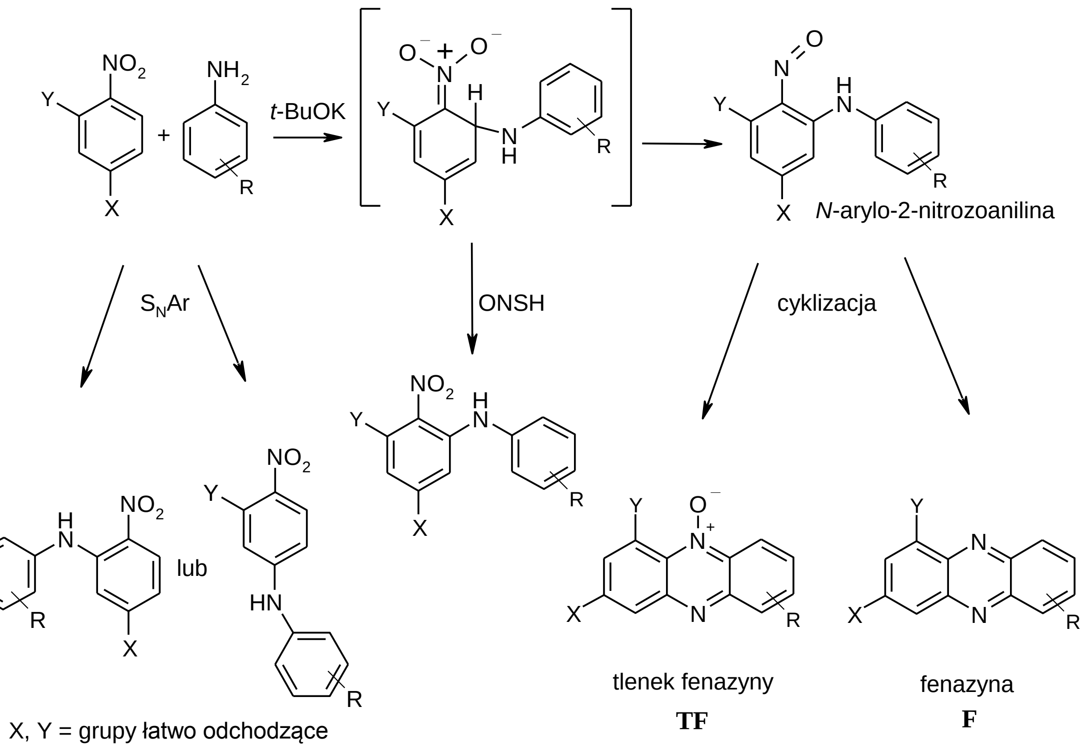
W tym rozdziale przedstawiam próby rozszerzenia zakresu reakcji w obszarze nitrowych pochodnych arenów jak i aromatycznych amin. Badania te obejmowały zróżnicowane pod względem reaktywności podstawione karbocykliczne, heterocykliczne i policykliczne sześcio- i pięcioczłonowe nitroareny oraz szereg amin aromatycznych, jedno- i wielopierścieniowych.

Reakcje nitroarenów z aromatycznymi aminami prowadziłam zasadniczo w dwóch układach reakcyjnych różniących się rozpuszczalnikiem, stosowanych we wcześniejszych pracach nad tą reakcją. Reakcje w DMF prowadzone były w temperaturze około –60 ^oC, natomiast w THF w –78^oC .W obu układach zasadą był *tert*-butanolan potasowy użyty w trzykrotnym nadmiarze molowym w stosunku do nitroarenu i aryloaminy, wziętych w

ilościach równomolowych. Oba rozpuszczalniki stanowią dobre i szeroko stosowane środowisko dla reakcji reaktywnych nukleofili wobec silnych zasad. Różnią się jednak znacznie polarnością i zdolnością do solwatowania naładowanych reagentów, a w szczególności kationów nieorganicznych, które w THF solwatowane są w znacznie mniejszym stopniu, co skutkuje bardziej zwartą budową par jonowych i silniejszymi oddziaływaniami kationów z anionami i bogatymi w elektrony centrami związków organicznych obecnych w układzie.

Zarówno wcześniejsze, jak i przedstawione w tej pracy wyniki badań reakcji nitroarenów z anilinami wobec silnej zasady ujawniły, że pożądanej reakcji tworzenia *N*-arylo-2-nitrozoanilin, towarzyszyć mogą także inne procesy prowadzące do produktów ubocznych. Najważniejsze z nich, przedstawione na Schemacie 3.1 to:

- oksydatywne podstawienie wodoru (ONSH),
- aromatyczne podstawienie nuklefilowe (S_NAr),
- cyklizacja nitrozoaniliny z utworzeniem fenazyny (F),
- cyklizacja nitrozoaniliny z utworzeniem *N*-tlenku fenazyny (TF).



Schemat 3.1 Możliwe produkty reakcji nitroarenów z anilidkiem potasowym.

Dwa pierwsze procesy bardzo często towarzyszyły reakcji głównej dając jednak produkty uboczne w niewielkich, bądź wręcz śladowych ilościach. Nie były one wówczas w pełni

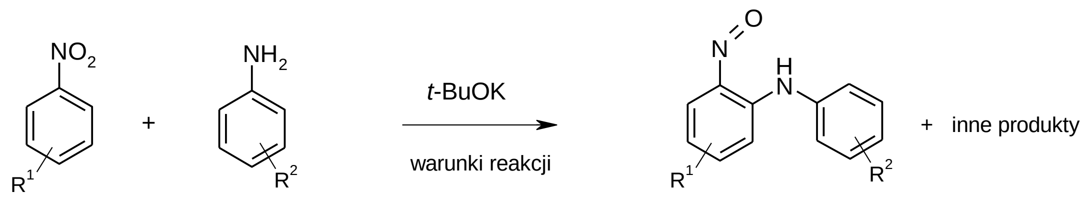
identyfikowane i w opisie reakcji zostały pominięte. W wielu innych przypadkach, w zależności od substratów i warunków prowadzenia reakcji, powstawały one w istotnych ilościach a niekiedy jeden z procesów konkurencyjnych całkowicie dominował przebieg reakcji.

3.1.1. Zastosowanie zróżnicowanych pod względem reaktywności aromatycznych związków nitrowych i aryloamin.

Ponieważ *N*-arylo-2-nitrozoaniliny mają szczególne znaczenie jako wyjściowe związki do syntezy różnego typu wielopierścieniowych układów heterocyklicznych, integralnymi częściami szkieletu których są oba pierścienie aromatyczne, różnorodność w zakresie obu reagentów tj. nitroarenu i aryloaminy jest dla użyteczności tej metody syntezy równie istotna. W badaniach zakresu reakcji nitroarenów z aryloaminami wykorzystałam 25 różnych nitrozwiązków aromatycznych i 25 aromatycznych amin. Nie znaczy to, że przeprowadziłam 625 - bo tyle jest teoretycznie kombinacji tych reagentów - nowych syntez *N*-arylo-2-nitrozoanilin. Te jednak, które zostały opisane w tej pracy pozwalają na poszerzenie dotychczasowej, fragmentarycznej wiedzy na temat możliwości syntezy rozmaicie podstawionych w obu pierścieniach *N*-arylo-2-nitrozoanilin a także reakcji ubocznych, które można wyeliminować i takich, których uniknąć nie byłam w stanie. Przedstawione tu wyniki, wraz z uzyskanymi już wcześniej, pozwalają, jak sądzę, przewidywać przebieg i rezultaty także reakcji innych par nitroaren - aryloamina planowanych w przyszłości.

Do reakcji wybierałam substraty kierując się z jednej strony ich przewidywaną reaktywnością i to zarówno w pożądanym kierunku, jak i w kierunku wymienionych wyżej procesów konkurencyjnych, a z drugiej strony potencjalną użytecznością otrzymanych *N*-arylo-2-nitrozoanilin w badaniach ich reaktywności oraz dalszych przemian. Istotnym kryterium, trzeba przyznać, była też dostępność wyjściowych substratów.

Ogólny schemat reakcji, których wyniki znajdują się w tym rozdziale prezentuje Schemat 3.2, do którego wielokrotnie odwołuję się w dalszej części pracy.



Schemat 3.2 Synteza *N*-arylo-2-nitrozodiaryloamin w reakcji nitroarenu z aniliną.

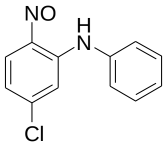
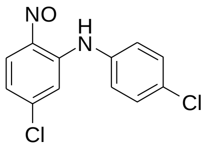
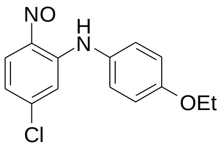
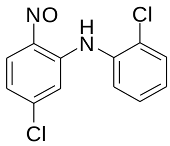
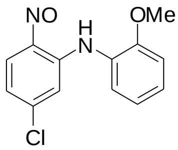
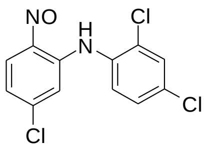
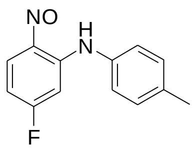
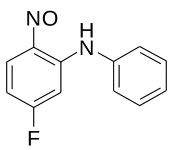
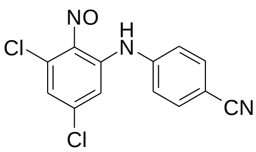
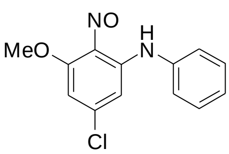
Pierwszym warunkiem powstania *N*-arylo-2-nitrozoaniliny, poza oczywistą koniecznością zdeprotonowania aryloaminy a więc dostateczną jej kwasowością, jest utworzenie adduktu σ^H w niepodstawionej pozycji *orto* do grupy nitrowej. Jeżeli pozycja *para* nitroarenu jest zajęta przez jakikolwiek podstawnik jest to jedyna możliwość reakcji S_N^HAr. W przeciwnym wypadku istnieje możliwość addycji nukleofilowej do wolnej pozycji *para*, która prowadzi do niepożądanych ubocznych reakcji. Prawdopodobieństwo takiego kierunku reakcji można zminimalizować stosując stosunkowo mało polarny rozpuszczalnik (THF) i niską temperaturę (< -75 ^oC). Jeden przykład udanego zastosowania tego podejścia w reakcji nitrobenzenu z 4-chloroaniliną został opublikowany wcześniej.[1] Podstawnik w pozycji *para* w nitroarenie nie gwarantuje jednak oczekiwanego przebiegu reakcji, jeżeli jest nim grupa łatwo odchodząca, taka jak chlorowiec lub grupa metoksylowa. Nitroareny z takimi podstawnikami „blokującymi” pozycję para poddałam reakcji z szeregiem aryloamin w celu sprawdzenia ich skuteczności oraz wpływu na przebieg reakcji.

3.1.1.1. Reakcje 4-chlorowconitroarenów z aryloaminami.

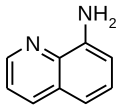
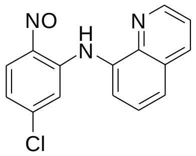
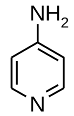
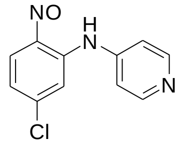
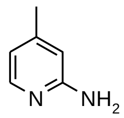
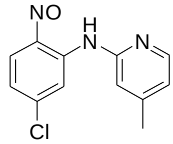
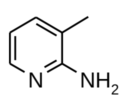
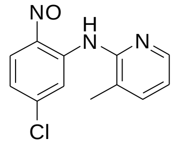
Tabela 3.1 przedstawia wyniki reakcji 4-chloro- i 4-fluoro-podstawionych pochodnych nitrobenzenu z pochodnymi aniliny oraz aminami policyklicznymi i heterocyklicznymi. 4-Chloronitrobenzen cechuje się umiarkowaną elektrofilowością, posiada dwie aktywowane, równocenne pozycje *orto* oraz atom chloru w pozycji *para*, również podatny na addycję nukleofila. We wcześniejszych reakcjach kilku podstawionych anilin (4-Me, 4-OEt, 3,4-Cl_2) z tym nitroarenem nie stwierdzono reakcji podstawienia atomu chloru w tej pozycji.[1,2] Tak też było w reakcjach zebranych w Tabeli 3.1. Reakcje z prostymi anilinami podstawionymi zarówno podstawnikami elektronodonorowymi jak i umiarkowanie elektronoakceptorowymi prowadzą do oczekiwanych nitrozoanilin. W przypadku aniliny zawierającej podstawnik 2-metoksylowy (**55**) – produkt okazał się nietrwały w procesie rozdziału chromatograficznego i został wydzielony z wydajnością

jedynie 12%, chociaż surowy produkt wydzielony został prawie ilościowo i zawierał głównie oczekiwany produkt (na podstawie widma ^{1}H NMR).

Tabela 3.1 Synteza *N*-arylo-2-nitrozoanilin z 4-chlorowconitroarenów wg Schematu 3.2.

lp.	$ArNO_2$ R^1	$ArNH_2$ R^2	warunki	nitrozoanilina	nr	wydajność (%)[a]
1	4-Cl	H	DMF -65 °C		**51**	68
2	4-Cl	4-Cl	DMF -65 °C		**52**	64 [c]
3	4-Cl	4-OEt	DMF -65 °C		**53**	66 [c]
4	4-Cl	2-Cl	DMF -65 °C		**54**	90
5	4-Cl	2-OMe	DMF -65 °C		**55**	12 [b]
6	4-Cl	$2,4-Cl_2$	DMF -65 °C		**56**	52
7	4-F	4-Me	THF -78 °C		**57**	53
8	4-F	H	THF -78 °C		**58**	54
9	$2,4-Cl_2$	4-CN	DMF -65 °C		**59**	79
10	2-OMe 4-Cl	H	DMF -65 °C		**60**	69

kontynuacja Tabeli 3.1

11	4-Cl		DMF -65 °C		**61**	85
12	4-Cl		DMF -65 °C		**62**	85
13	4-Cl		DMF -65 °C		**63**	83
14	4-Cl		DMF -65 °C → t.pok.		**64**	80

[a] wydajności wydzielonych produktów
[b] produkt nietrwały w trakcie wydzielania i chromatografii kolumnowej
c produkt opisany w publikacji: ref.1.

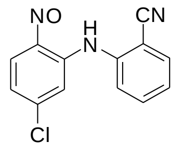
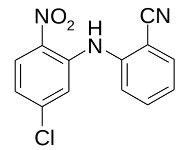
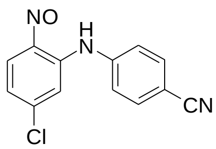
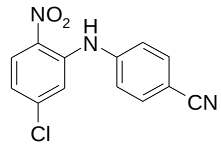
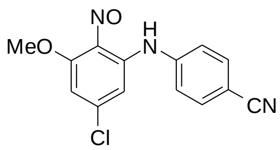
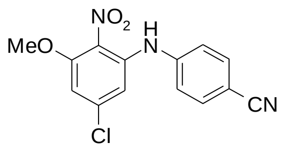
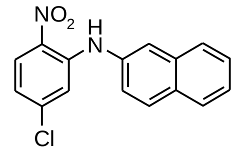
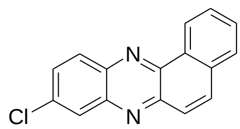
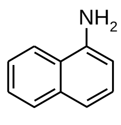
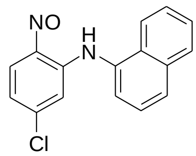
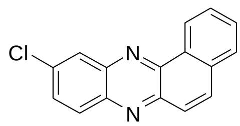
Także aminy aromatyczne pochodne 2- i 4-pirydyny oraz 8-chinoliny reagują z 4-chloronitrobenzenem wydajnie i w tych reakcjach nie obserwowałam powstawania produktów ubocznych ani następczych, nawet w przypadku reakcji 8-aminochinoliny, w której grupa aminowa znajduje się w pierścieniu węglowym.

W Tabeli 3.2 zestawione zostały wyniki reakcji *para*-chlorowcopochodnych nitrobenzenu, których przebieg nie był jednokierunkowy i ujawniły się procesy prowadzące do produktów ubocznych wszystkich typów, przedstawionych wcześniej na Schemacie 3.1.

W reakcji *orto-* i *para*-cyjanoaniliny z nitroarenami mniej aktywnymi niż 2,4-dichloronitrobenzen (cf. Tabela 3.1, lp. 9) zaobserwowałam znaczne tworzenie produktu oksydatywnego podstawienia wodoru *orto* (ONSH), obniżające wydajność odpowiedniej nitrozoaniliny także na skutek pewnego zużycia wyjściowego nitroarenu w roli utleniacza adduktu σ^H (Tabela 3.2, lp. 3 i 6). Tego typu proces uboczny w takiej skali nie był wcześniej obserwowany. W stosowanych warunkach reakcji eliminacja cząsteczki wody z adduktu σ^H była zawsze szybsza niż jego utlenienie. Znamiennym wyjątkiem było powstawanie wyłącznie produktu utlenienia adduktu σ^H w reakcji *N*-metyloaniliny, co zinterpretowane zostało jako efekt braku atomu wodoru na atomie azotu zdolnego do uczestnictwa w wewnątrzcząsteczkowej eliminacji orupy OH^- prowadzącej do związku

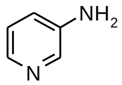
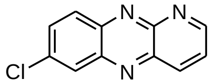
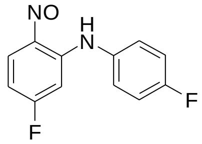
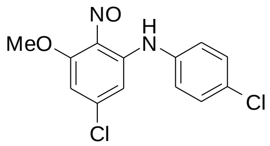
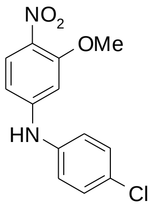
nitrozowego.[2] Istotne znaczenie ONSH ujawniło się tym razem (Tabela 3.2) w przypadku reakcji anilin o stosunkowo znacznej kwasowości, których aniony są znacznie słabszymi nukleofilami wskutek stabilizacji ładunku ujemnego przez grupę cyjanową w pozycji *orto* lub *para* (pK_a 4-cyjanoaniliny [25,3] jest o pięć jednostek niższe od aniliny [30,6]).[86]

Tabela 3.2 Reakcje 4-chlorowconitroarenów z aryloaminami wg Schematu 3.2

lp.	$ArNO_2$ R^1	$ArNH_2$ R^2	warunki	nitrozoanilina	**nr**	W [a] (%)	inne produkty [a] **nr**, wydajność
1	4-Cl	2-CN	DMF -65 ^oC → t. pok.		**65**	40	 **66**, 20%
2	4-Cl	4-CN	DMF -65 ^oC		**67**	52	 **68**, 8%
3	2-OMe 4-Cl	4-CN	DMF -60 ^oC → t. pok.		**69**	24	 **70**, 48%
4	4-Cl	2-naftylo	DMF -65 ^oC	-	-	0	 **71**, 37%  **72**, 50%
5	4-Cl		DMF -65 ^oC		**73**	46	 **74**, 25%

kontynuacja na następnej stronie

kontynuacja Tabeli 3.2

6	4-Cl		DMF -65 °C	-	-	0	 **75**, 50%
7	4-F	4-F	THF -78 °C		**76**	59	-
8	2-OMe 4-Cl	4-Cl	DMF -60 °C		**78**	75	 **79**, 9%

[a] wydajności wydzielonych produktów

Chociaż właściwość ta ma istotne znaczenie na etapie addycji nukleofilowej do nitroarenu, nie wydaje się, żeby mogła na tym etapie wpływać na dystrybucję produktów, gdyż dla obu konkurencyjnych reakcji addukt σ^H jest wspólnym produktem przejściowym. Niemniej jednak, niska nukleofilowość jonu anilidkowego przekłada się na niekorzystne położenie równowagi addycji a więc obecność znacznego stężenia substratów, także nitroarenu, będącego potencjalnym utleniaczem. Jest to moim zdaniem możliwa przyczyna znacznego udziału procesu ONSH w reakcjach stabilizowanych pochodnych aniliny, gdyż na bazie zakładanego mechanizmu reakcji (Schemat 2.16) nie można dopatrzyć się wpływu grupy electronoakceptorowej w pierścieniu aniliny utrudniającego powstawanie nitrozoaniliny na dalszych etapach.

Zdecydowanie odmiennie od reakcji pochodnych 2- i 4-pirydyny przebiegała reakcja 3-aminopirydyny, z której jedynym wydzielonym produktem była pochodna aza-fenazyny **75** (Tabela 3.2, lp. 6), wynik regioselektywnej cyklizacji w pozycji 2 pierścienia pirydyny. Jest raczej pewne, że spontaniczna cyklizacja przejściowej *N*-arylo-2-nitrozoaniliny nastąpiła dopiero w czasie wydzielania chromatograficznego a nie w warunkach reakcji.

Naftyloaminy, zarówno izomer α jak i β, dają odpowiednie nitrozoaniliny **71** i **73** z bardzo umiarkowaną wydajnością z powodu ubocznego powstawania skondensowanych układów fenazyny **72** i **74**. Produkty te są tym razem wynikiem następczej cyklizacji *N*-arylo-2-nitrozoanilin przebiegającym w układzie reakcyjnym. Można przypuszczać, że

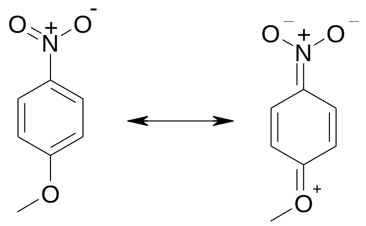
proces takiej cyklizacji w warunkach zasadowych jest w tych przypadkach szczególnie szybki z powodu niskiej energii aromatyzacji układu naftalenu i stosunkowo znacznej reaktywności wiązania pomiędzy atomami C-1 i C-2. Procesu tego nie udaje się uniknąć skracając czas reakcji, gdyż biegnie on równolegle z reakcją tworzenia nitrozoaniliny i w momencie pełnej konwersji substratów produkt zcyklizowany jest już w znaczącej ilości.

W dwóch przypadkach (Tabela 3.2 lp. 7 i 8) miała miejsce reakcja podstawienia chlorowca w pozycji 4 nitroarenu. Atom fluoru w pozycji *para* nitrobenzenu jest bardzo reaktywnym i podatnym na podstawienie podstawnikiem. Dlatego też w przeprowadzonych wcześniej eksperymentach z udziałem 4-fluoronitrobenzenu, oprócz tworzenia się związku nitrozowego, obserwowano produkt S_NAr.[2] W opisanych wówczas przypadkach udało się ten produkt całkiem wyeliminować lub zminimalizować, poprzez zmianę rozpuszczalnika, w którym prowadzona była reakcja z DMF na THF. Również w przypadku reakcji *p*-toluidyny i aniliny z 4-fluoronitrobenzenem (Tabela 3.1, lp. 7 i 8) przeprowadzonych w tetrahydrofuranie wydzieliłam odpowiednie nitrozoaniliny z umiarkowanymi wydajnościami rzędu 50%, ale nie obserwowałam tworzenia produktów podstawienia fluoru. Reakcja z 4-fluoroaniliną (Tabela 3.2, lp. 7) jest już bardziej złożona i nawet przeprowadzona w THF prowadziła zarówno do oczekiwanej nitrozoaniliny **76** (59%) jak i do ubocznych produktów powstających z udziałem podstawienia fluoru w pozycji *para* 4-fluoroaniliną. Złożonej mieszaniny tych związków nie udało się jednak rozdzielić.

Uboczne podstawienie atomu chloru w pozycji *para* w 4-chloro-2-metoksynitrobenzenie (Tabela 3.2, lp. 8) jest raczej wyjątkiem, nawet w reakcjach prowadzonych w DMF.

3.1.1.2. Otrzymywanie *N*-arylo-2-nitrozoanilin w reakcji aryloamin z nitrobenzenem i nitroarenami podstawionymi w pozycji 4 grupami donorowymi.

Chlorowce w pozycji 4 nitrobenzenu nie tylko blokowały tę pozycję przed addycją nukleofila ale także zwiększały aktywność elektrofilową nitroarenu. Przeciwny efekt elektronowy wywiera natomiast w tej pozycji grupa metoksylowa i alkiloaminowa. Podstawniki te, obdarzone wolną parą elektronową, sprzęgają się z grupą nitrową obniżając energię substratu z racji znacznego udziału rezonansowych struktur, szczególnie tej przedstawionej dla 4-nitroanizolu na Rysunku 3.1.



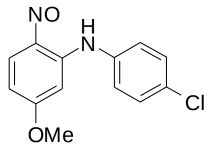
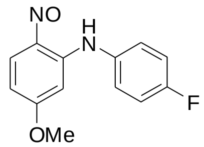
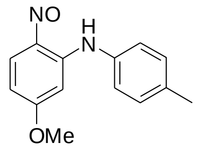
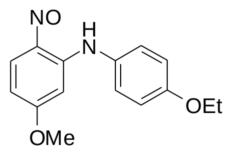
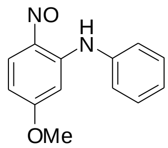
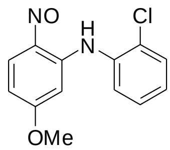
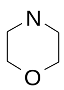
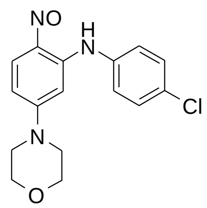
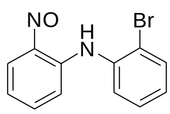
Rysunekt 3.1 Struktury rezonansowe *p*-nitroanizolu.

Efekt –I aktywujący pozycję meta względem grupy OMe nie jest w stanie zrównoważyć tego efektu sprzężeniowego. W rezultacie, jak stwierdzono w badaniach reakcji ZPW, 4-nitroanizol jest w pozycji 2 nieco mniej reaktywny od nitrobenzenu i blisko 150 razy mniej reaktywny od 4-chloronitrobenzenu.[87] Z tego względu do Tabeli 3.3 i 3.4 dołączyłam także wyniki reakcji nitrobenzenu, oraz reakcji 2-fluoronitrobenzenu, którego reaktywność według tego samego źródła jest tylko 4 razy większa od nitrobenzenu, uwzględniając liczbę wolnych pozycji *orto*.[87]

Reakcje nitrobenzenu, z racji obecności niepodstawionej pozycji *para*, prowadziłam w tetrahydrofuranie. Umożliwiło to otrzymanie z niezłymi wydajnościami kilku nitrozoanilin w reakcji z *orto* i *meta*-podstawionymi anilinami. W przypadku reakcji *m*-anizydyny pożądany produkt powstał z dobrą wydajnością stwierdzoną w surowej mieszaninie poreakcyjnej, jednak próba wyizolowania czystej nitrozoaniliny **91** doprowadziła do częściowej destrukcji, stąd wydajność wydzielonego produktu jest znacznie niższa (Tabela 3.3, lp.12). Jeżeli anilina zawierała w pozycji *para* podstawnik o zdecydowanie elektronoakceptorowym charakterze, tj. grupę trifluorometylową lub cyjanową reakcje nie biegły już tak dobrze. Wymuszenie reakcji pary reagentów: mało elektrofilowy nitroaren – mało nukleofilowy anion anilidkowy, wymagało podniesienia temperatury reakcji. W niskiej temperaturze bowiem produkty w ogóle się nie tworzyły. Po powolnym podgrzaniu mieszaniny reakcyjnej do temperatury pokojowej pożądane produkty powstały z niskimi wydajnościami. Reakcja trifluorometyloaniliny prowadzona była przez cztery godziny, stopień konwersji był nadal niewysoki, a wydzielić udało się zaledwie 23% nitrozoaniliny **92** i 2% produktu S_NAr. Reakcję 4-cyjanoaniliny prowadziłam jeszcze dłużej, dzięki czemu oprócz nitrozoaniliny **94** (22%) otrzymałam jako produkt główny produkt podstawienia grupy metoksylowej **95** (53%) (Tabela 3.4, lp. 2). Warto porównać te rezultaty z wynikami reakcji 4-cyjanoaniliny z nitroarenami posiadającymi w pozycji 4 atom chloru (Tabela 3.2, lp. 1-3), gdzie jedynymi produktami ubocznymi były produkty oksydatywnego podstawienia wodoru, nie zaobserwowałam

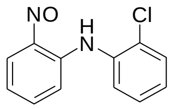
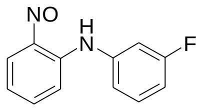
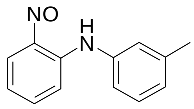
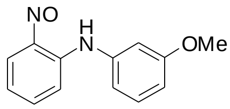
natomiast reakcji podstawienia atomu chloru. Dzięki wyższej reaktywności chloronitroarenów reakcje te były generalnie szybsze i zachodziły całkowicie, albo przynajmniej w znacznym stopniu, już w niskiej temperaturze. W tych warunkach stężenie adduktu σ^H jest największe i stąd reakcją konkurującą z tworzeniem nitrozoaniliny jest raczej inny sposób podstawienia wodoru, tj. ONSH.

Tabela 3.3 Synteza *N*-arylo-2-nitrozoanilin z nitroarenów wg Schematu 3.2.

lp.	$ArNO_2$ R^1	$ArNH_2$ R^2	warunki	nitrozoanilina	nr	wydajność (%)[a]
1	4-OMe	4-Cl	DMF -60 °C		**80**	70
2	4-OMe	4-F	DMF -60 °C		**81**	68
3	4-OMe	4-Me	DMF -60 °C		**82**	72
4	4-OMe	4-OEt	DMF -60 °C		**83**	72
5	4-OMe	H	DMF -60 °C		**84**	72
6	4-OMe	2-Cl	DMF -60 °C → -30 °C		**85**	41
7	4- 	4-Cl	DMF -60 °C → t. pok.		**86**	43
8	H	2-Br	THF -78 °C		**87**	63

kontynuacja na następnej stronie

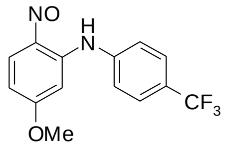
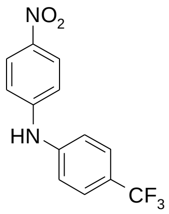
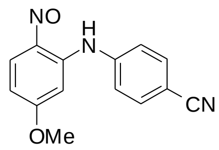
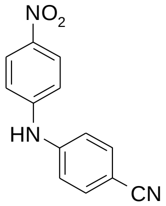
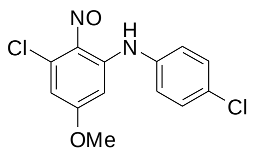
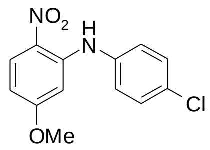
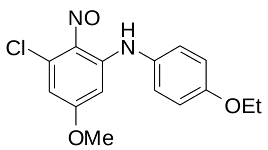
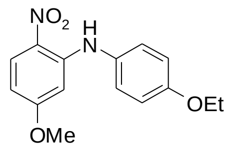
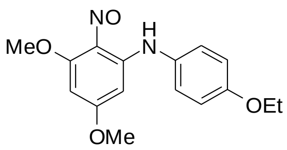
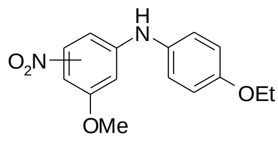
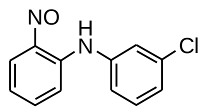
kontynuacja Tabeli 3.3

9	H	2-Cl	THF -78 ^{o}C → -30 ^{o}C		**88**	61
10	H	3-F	THF -78 ^{o}C		**89**	54
11	H	3-Me	THF -78 ^{o}C		**90**	50
12	H	3-OMe	THF -78 ^{o}C		**91**	35 [b]

[a] wydajności wydzielonych produktów
[b] produkt nietrwały w trakcie wydzielania i chromatografii kolumnowej

W miarę podnoszenia temperatury szybkość wszystkich procesów cząstkowych rośnie i chociaż stężenie adduktu σ^H stopniowo maleje, to do pewnego momentu podstawienie wodoru także przebiega z większą szybkością co prowadzi do utworzenia nitrozoaniliny i ewentualnie produktu ONSH. Dalszy wzrost temperatury, na skutek silnej odwracalności addycji anilidku do niepodstawionego atomu węgla prowadzi do spadku szybkości podstawienia wodoru, natomiast coraz większą rolę odgrywa nieodwracalny atak nukleofilowy na podstawioną grupą nukleofugową pozycję *para*. Skutkuje to – o ile obecne są jeszcze substraty – dalszym przebiegiem procesu S_NAr. Nie zaskakuje więc wyjątkowo niska wydajność nitrozoaniliny **100** w reakcji najmniej elektrofilowego 2,4-dimetoksynitrobenzenu (Tabela 3.4, pkt. 5). W reakcji tej powstaja dwie izomeryczne nitroaniliny, na skutek nukleofilowego podstawienia grup metoksylowych w położeniu *orto* i *para*.

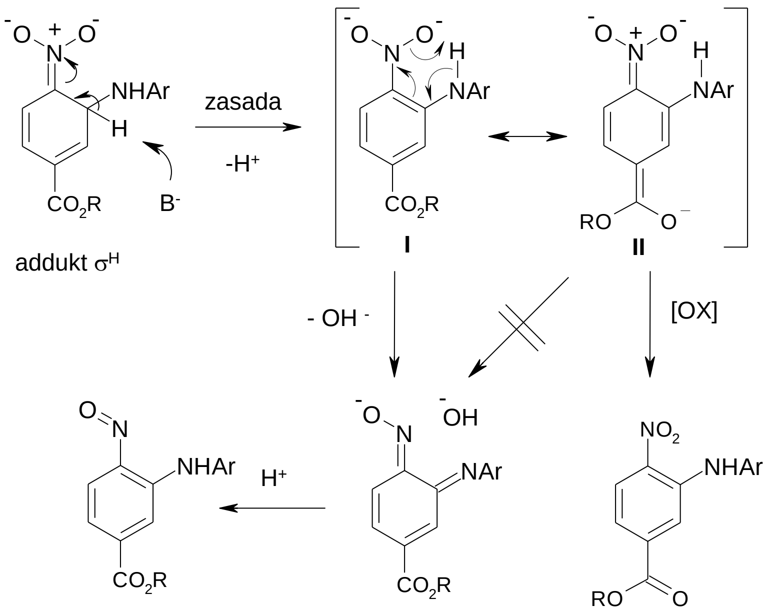
Tabela 3.4 Reakcje 4-podstawionych nitroarenów z pochodnymi aniliny wg Schematu 3.2.

lp	$ArNO_2$ R^1	$ArNH_2$ R^2	warunki	nitrozoanilina	nr	W [a] (%)	inne produkty **nr**, wydajność [a]
1	4-OMe	4-CF_3	DMF -60 °C → t.pok.		**92**	23	 **93**, 2%
2	4-OMe	4-CN	DMF -60 °C → t.pok.		**94**	22	 **95**, 53%
3	2-Cl 4-OMe	4-Cl	DMF -60 °C		**96**	79	 **97**, 16%
4	2-Cl 4-OMe	4-OEt	DMF -60 °C		**98**	34	 **99**, 17%
5	2,4-$(OMe)_2$	4-OEt	DMF -60 °C → t. pok.		**100**	16	 2-nitro - **99**, 20% 4-nitro- **101**, 40%
6	H	3-Cl	THF -78 °C		**103**	52	-

[a] wydajności wydzielonych produktów
[b] reakcja bardzo wolna w -60 °C, po dogrzaniu do temp. pok. nadal znaczna ilość substratów.

3.1.1.3. Otrzymywanie *N*-arylo-2-nitrozoanilin z nitroarenów podstawionych w pozycji 4 grupami elektronoakceptorowymi.

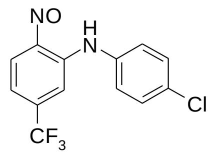
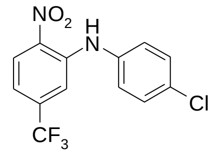
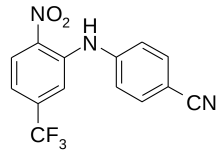
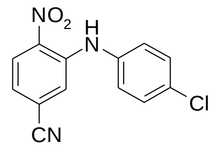
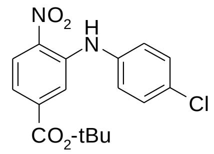
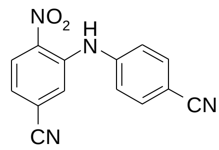
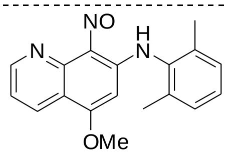
Na przeciwnym krańcu pod względem elektrofilowości spośród 4-podstawionych nitroarenów znajdują się pochodne nitrobenzenu z elektronoakceptorowymi podstawnikami CN, CO_2*t*-Bu, i CF_3, oraz 8-nitrochinolina. Silne grupy elektrono-akceptorowe w pozycji *para* nitroarenu wyjątkowo utrudniają powstawanie nitrozoaniliny. Ich położenie *meta* do centrum reakcyjnego sprawia, że efekt indukcyjny ułatwia addycję nukleofila i tworzenie adduktu σ^H. Zdolność podstawników o znacznym efekcie -M do stabilizacji ładunku ujemnego nie oddziałuje jednak z tym centrum, może za to ułatwiać oderwanie protonu od adduktu σ i silnie stabilizować pośredni dianion, przejmując elektrony wolnej pary z atomu azotu (Schemat 3.3). W tym miejscu, przyjmując schemat mechanistyczny przedstawiony wcześniej (Schemat 2.16), drogi reakcji tworzenia nitrozoaniliny i produktu ONSH się rozchodzą, a w przypadku dominującej struktury **II** na Schemacie 3.3, ze znacznym sprzężeniem pomiędzy grupą karbonylową a podwójnie naładowaną grupą nitrową, zdolność tej drugiej do przejęcia protonu z atomu azotu grupy aryloaminowej i eliminacji OH^- znacznie spada.



Schemat 3.3 Wpływ elektronoakceptorowych podstawników w pozycji 4 nitroarenu na przebieg reakcji powstawania *N*-arylo-2-nitrozoaniliny.

Podatność na utlenienie natomiast, dzięki możliwej delokalizacji przejściowego anionorodnika, jest prawdopodobnie wysoka, a obecność EWG w wyjściowym nitroarenie sprawia, że jest on dobrym utleniaczem. W efekcie, jedynie grupa trifluorometylowa, o najsłabszym efekcie –M, daje szansę na otrzymanie *N*-arylo-2-nitrozoaniliny **105**, obok produktu ONSH (Tabela 3.5, lp. 1).

Tabela 3.5 Reakcje 4-podstawionych nitroarenów z pochodnymi aniliny wg Schematu 3.2.

lp.	$ArNO_2$ R^1	$ArNH_2$ R^2	warunki	nitrozoanilina	nr	W [a] (%)	inne produkty[a] **nr**, wydajność
1	4-CF_3	4-Cl	DMF -60 ^oC		**105**	34	 **106**, 16%
2	4-CF_3	4-CN	DMF -60 ^oC → t. pok.	-	-	0	 **107**, 56%
3	4-CN	4-Cl	DMF -60 ^oC	-	-	0	 **108**, 40%
4	4-CO_2*t*Bu	4-Cl	DMF -60 ^oC	-	-	0	 **109**, 37%
5	4-CN	4-CN	DMF -60 ^oC → t. pok.	-	-	0	 **110**, 60%
6	5-OMe-8-chinolina	2,6-Me_2	THF -78 ^oC → t. pok.		**111**	87	-

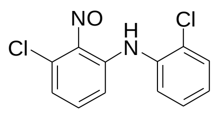
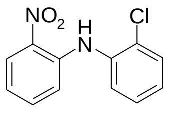
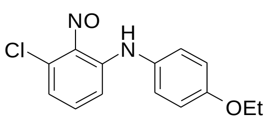
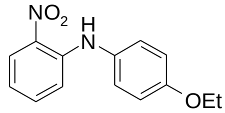
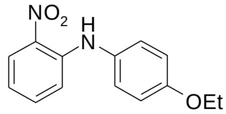
[a] wydajności wydzielonych produktów

Reakcja 4-metoksy-8-nitrochinoliny umieszczona została tu z powodu jej wysokiej elektrofilowości, przewyższającej prawdopodobnie pod tym względem pozostałe nitroareny w tej tabeli, natomiast elektronowy wpływ atomu atotu w sąsiednim pierścieniu podobny jest co do istoty do efektu grup EWG w pozycji 4. Przebieg reakcji jest jednak odmienny, nie obserwuje się procesu oksydatywnego, a konkurencyjne podstawienie grupy metoksylowej można zminimalizować prowadząc reakcję w tetrahydrofuranie. Można przypuszczać, że niższy stopień aromatyczności węglowego pierścienia nitrochinoliny ułatwia nukleofilowe reakcje biegnące z udziałem wiązań tego pierścienia przyspieszając zarówno tworzenie nitrozoaniliny, jak i reakcje typu S_NAr.

3.1.1.4. Otrzymywanie *N*-arylo-2-nitrozoanilin z 2-podstawionych nitroarenów.

Nukleofilowe podstawienie chlorowców i innych grup łatwo odchodzących w pozycji 4 nitroarenu, konkurujące niekiedy z podstawieniem wodoru *orto*, można na ogół wyeliminować nawet w przypadku 4-fluoronitroarenów stosując do reakcji odpowiedni rozpuszczalnik, zwykle THF, który kieruje raczej atak nukleofila na pozycję *orto* do grupy nitrowej. Jednak, gdy chlorowiec znajduje się także w pozycji *orto*, zmiana rozpuszczalnika nie może odnieść zamierzonego skutku. Przykłady w Tabeli 3.6 ilustrują ten fakt. O ile 2-chloronitrobenzen reaguje dwutorowo dając mieszaninę nitrozoaniliny (**112**, **114**) i produktu S_NAr (**113**, **115**), to w 2-fluoronitrobenzenie podstawieniu ulega wyłącznie fluor.

Tabela 3.6 Reakcje anilin z *orto*-podstawionymi nitroarenami wg Schematu 3.2.

lp.	$ArNO_2$ R^1	$ArNH_2$ R^2	warunki	nitrozoanilina	**nr**	W [a] (%)	inne produkty **nr**, wydajność [a]
1	2-Cl	2-Cl	THF -78 ^oC		**112**	49	 **113**, 13%
2	2-Cl	4-OEt	THF -78 ^oC		**114**	24	 **115**, 30%
3	2-F	4-OEt	THF -78 ^oC	-	-	0	 **115**, 66%

[a] wydajności wydzielonych produktów

3.1.1.5. Reakcje nitroarenów z podstawnikami w położeniu *meta* do grupy nitrowej

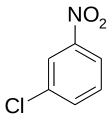
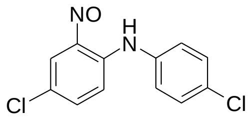
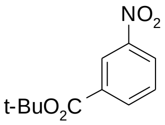
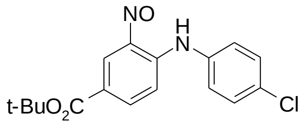
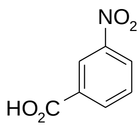
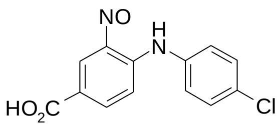
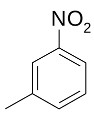
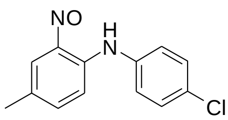
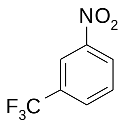
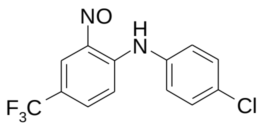
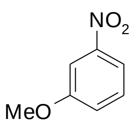
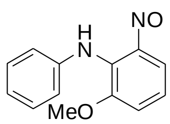
Kolejnym etapem moich badań było przetestowanie *meta*-podstawionych nitrobenzenów i zbadanie regioselektywności reakcji podstawienia wodoru z utworzeniem odpowiednich *N*-arylo-2-nitrozoanilin w takich nitroarenach (Tabela 3.7). Podstawione w pozycji *meta* pochodne nitrobenzenu posiadają dwie różne pozycje 2 i 6, w których addycja nukleofilowa anionu aniliny może doprowadzić do powstania *N*-arylo-2-nitrozoaniliny. Dodatkowo, aktywowana jest również niepodstawiona pozycja 4. W zamierzeniu, uzyskane wyniki miały być skonfrontowane z danymi dotyczącymi względnej reaktywności tych trzech pozycji w reakcji nukleofilowego podstawienia wodoru uzyskanymi w reakcji zastępczego podstawienia wodoru (ZPW) anionami sulfenamidów[88] i karboanionami sulfonów chlorometylowo arylowych.[87]

Wybrane pochodne nitrobenzenu podstawione w pozycji 3 różnymi grupami (Cl, OMe, CF_3, Me, COOH, COO*t*-Bu i NMe_2) poddałam reakcji z *p*-chloroaniliną w tetrahydrofuranie. Okazało się, że z wyjątkiem reakcji 3-(trifluorometylo)nitrobenzenu odpowiednie nitrozoaniliny powstawały z bardzo niskimi wydajnościami. Nie-zamieszczone w tabeli reakcje 3,4-dichloronitrobenzenu oraz 3-(dimetyloamino)nitrobenzenu dały złożone mieszaniny produktów trudnych do identyfikacji.

W każdej z przedstawionych reakcji wydzieliłam tylko jeden izomer nitrozoaniliny. W przypadku 3-metoksynitrobenzenu był to produkt podstawienia wodoru w pozycji 2, a w pozostałych reakcjach w pozycji 6 (Tabela 3.7). Podział ten nie do końca pokrywa się z rozróżnieniem elektronowego oddziaływania podstawników w pozycji 3, nie koreluje też w żaden sposób z przewidywalnym efektem sterycznym tych podstawników. Opisane w literaturze reakcje podstawienia wodoru w 3-podstawionych pochodnych nitrobenzenu anionami sulfenamidów w układzie *t*-BuOK/DMF prowadziły do aminowania wyjściowych nitroarenów (reakcja typu ZPW) w znacznym stopniu w pozycji 4, czyli *para* do grupy nitrowej (czego w reakcjach z Tabeli 3.7 stwierdzić nie można).

Spośród pozycji *orto* (2 i 6) podstawniki silnie elektronoakceptorowe (CN, COOR, CF_3) preferowały podstawienie w pozycji 6, natomiast donorowe (OMe) i Cl, dawały w przewadze produkt aminowania w pozycji 2.[88] Poza reakcją 3-chloronitrobenzenu wyniki przedstawione w Tabeli 3.7 zgodne są z tym trendem rekcji aminowania na drodze ZPW, pomimo różnicy w użytym rozpuszczalniku.

Tabela 3.7 Reakcje *meta*-podstawionych pochodnych nitrobenzenu wg Schematu 3.2.

lp.	$ArNO_2$	$ArNH_2$ R^2	warunki reakcji	nitrozoanilina	**nr**	W [a] (%)
1		4-Cl	THF, - 78 ^oC		**117**	14
2		4-Cl	THF, - 78 ^oC		**118**	29
3		4-Cl	THF, - 78 ^oC		**119**	25
4		4-Cl	THF, - 78 ^oC		**120**	11
5		4-Cl	THF, - 78 ^oC		**121**	64
6		H	THF, - 78 ^oC		**122**	>50 [b]

[a] wydajności wydzielonych produktów
[b] produkt nie wydzielony, wydajność szacunkowa

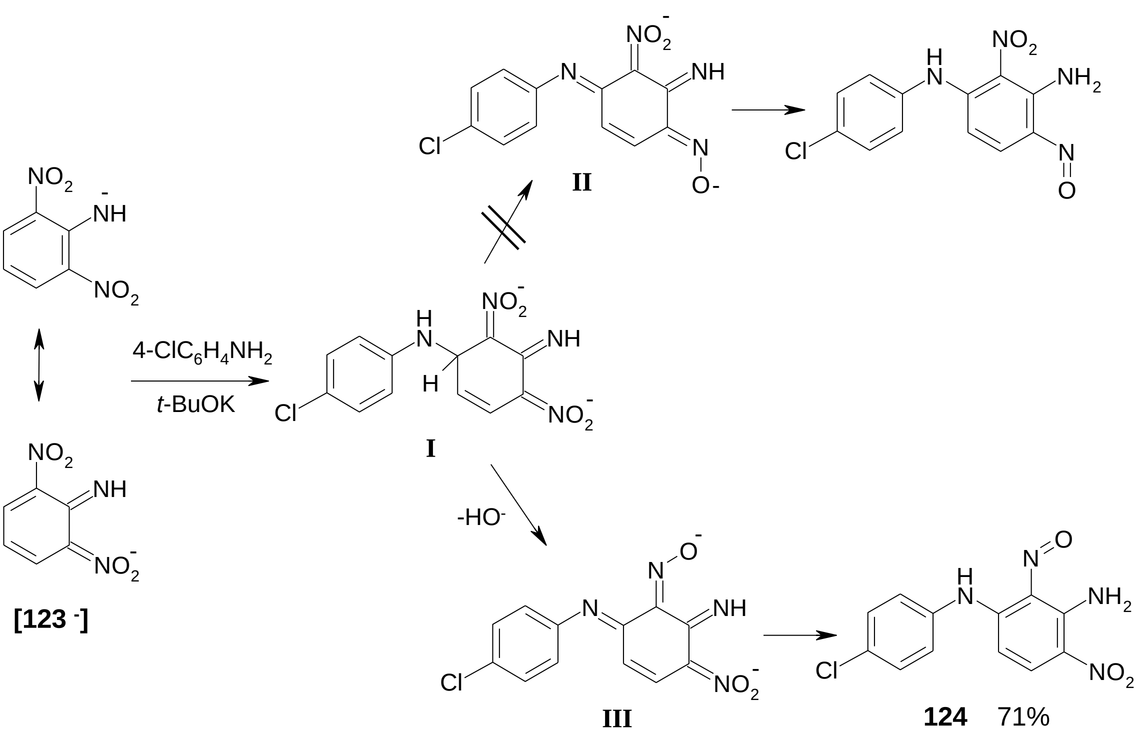
Zważywszy na niskie wydajności większości reakcji z Tabeli 3.7, z faktu, że były to *N*-arylo-2-nitrozoaniliny powstałe z addycji anilidku do pozycji 6 nitroarenu niekoniecznie wypływa informacja na temat faktycznej orientacji addycji tego nukleofila. Być może jest tak, że addycja jest wielokierunkowa, lecz jedynie addukt σ^H w pozycji 6 zdolny jest przekształcić się w trwały produkt. Szczególnie reakcja w pozycji *para* do grupy nitrowej może mieć złożony przebieg nie dostarczając łatwo identyfikowalnych produktów. Pomimo, że powyższe reakcje prowadziłam w warunkach preferujących addycję w położeniach 2 i 6, ataku nukleofila na wolną pozycję 4 nie można całkiem wykluczyć.

W reakcji 3-nitroanizolu powstała *N*-arylo-2-nitrozoanilina w wyniku addycji wyłącznie w zatłoczonej pozycji 2. Powstały z dobrą wydajnością surowy produkt **122** okazał się

jednak nietrwały (przechowywany w lodówce w krótkim czasie ulegał destrukcji) i jego wydzielenie w czystej postaci okazało się niemożliwe. Podana wydajność jest przybliżona i dotyczy surowego produktu reakcji, a oparta jest na całkowitej wydajności reakcji cyklizacji surowego produktu **122** do 1-metoksyfenazyny, opisanej w dalszej części pracy.

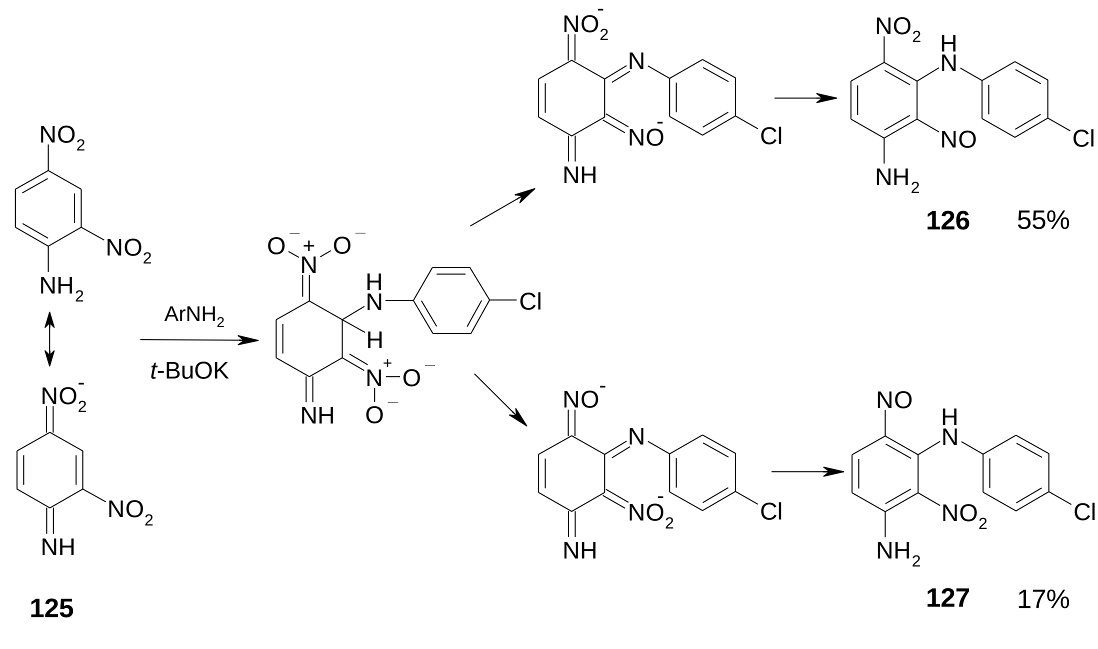
Tak więc synteza *N*-arylo-2-nitrozoanilin z *meta*-podstawionych pochodnych nitrobenzenu może mieć w niektórych przypadkach znaczenie praktyczne (lp. 5 i 6, Tabela 3.7), jednak wydaje się procesem złożonym, o rezultacie trudnym do przewidzenia. Wydaje się, że wymaga ona dodatkowych badań, szczególnie w zakresie doboru warunków reakcji.

Szczególny przypadek podstawionego w pozycji *meta* nitroarenu, 2-amino-1,3-dinitrobenzen **123**, wymaga osobnego omówienia. Nitroaren ten ma symetryczną budowę i jedynym miejscem podatnym na addycję nukleofilową jest pozycja 4 będąca jednocześnie pozycją *orto* w stosunku do jednej z grup nitrowych i *par*a w stosunku do drugiej. W zasadowym środowisku grupa aminowa tego nitrozwiązku ulega deprotonowaniu (Schemat 3.4, **[123$^-$]**), ale obecność dwóch grup nitrowych w położeniu *orto* do niej skutecznie stabilizuje ładunek ujemny a ponadto zapewnia dostateczną stabilizację adduktu σ^H nukleofila w pozycji 4.



Schemat 3.4 Przebieg reakcji 2-amino-1,3-dinitrobenzenu z 4-chloroaniliną.

Addycja anionu aniliny prowadzi do adduktu w sąsiedztwie grupy nitrowej (Schemat 3.4, **I**). W dalszym procesie tworzenia nitrozoaniliny, polegającym *per saldo* na eliminacji cząsteczki wody, mogłaby uczestniczyć jedna z dwóch grup nitrowych. W rezultacie możliwe byłoby utworzenie anionów dwóch izomerycznych nitrozoanilin **II** i **III** różniących się położeniem grupy nitrowej i nitrozowej. W reakcji dinitroaniliny **123** z 4-chloroaniliną, rozpoczętej w DMF w temperaturze –60 ^{o}C a następnie doprowadzonej do temperatury pokojowej, powstał tylko jeden produkt o budowie nitrozoaniliny z grupą nitrozową w sąsiedztwie podstawnika aryloaminowego **124**. Wydzieliłam go z wydajnością 71%, i w mieszaninie poreakcyjnej nie obserwowałam innych produktów, które mogły być jego izomerem. Taki przebieg reakcji stanowi mocne potwierdzenie proponowanego mechanistycznego schematu reakcji (Schemat 2.16), wskazujące na wyjątkową rolę atomu wodoru na grupie aminowej w addukcie σ^H, który bierze udział w cyklicznym procesie eliminacji OH^-. Podobna reakcja izomerycznego nitroarenu tj. 2,4-dinitroaniliny z 4-chloroaniliną, opublikowana wcześniej,[2] dawała w efekcie dwie izomeryczne nitrozoaniliny, z których jedna tylko została na podstawie danych spektralnych w pełni zidentyfikowana (Schemat 3.5).



Schemat 3.5 Reakcja 1-amino-2,4-dinitrobenzenu z 4-chloroaniliną.

Reakcję tę powtórzyłam, uzyskując wyższą wydajność obu produktów, dokonując następnie nie budzącej wątpliwości ich identyfikacji na drodze przekształcenia w odpowiednie fenazyny, co zostało opisane w dalszej części pracy (rozdział 3.4).

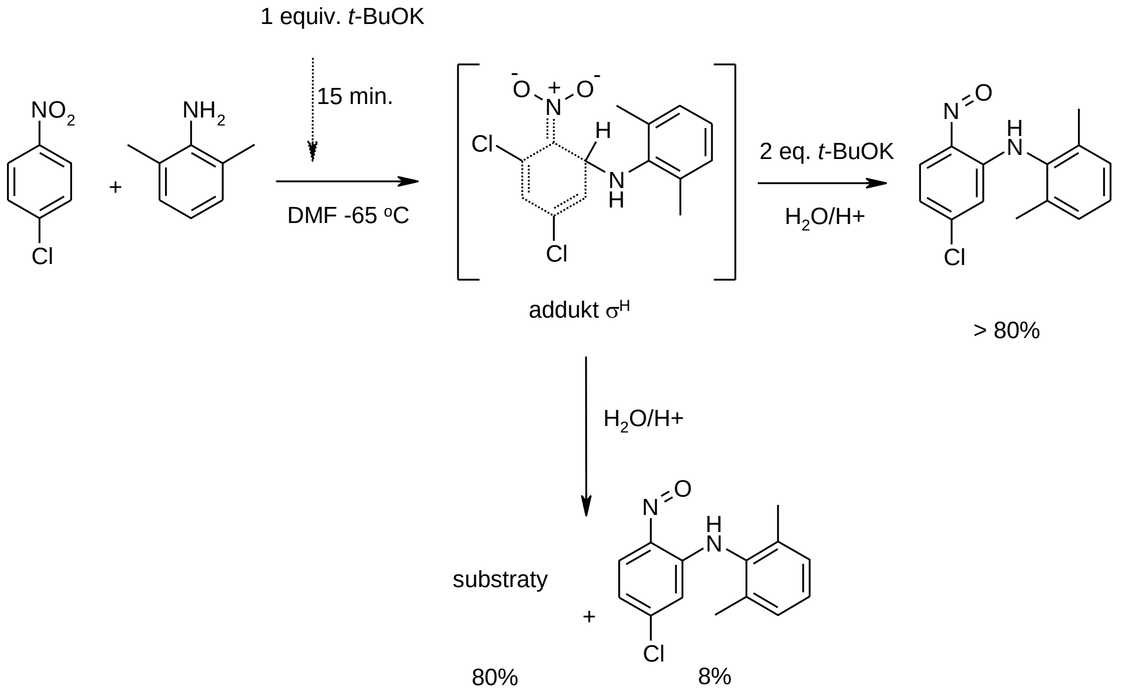
W tej reakcji addycja anionu 4-chloroaniliny do zdeprotonowanej dinitroaniliny następuje w preferowanej pozycji pomiędzy grupami nitrowymi.[89,90] W ten sposób eliminacja OH^- z uczestnictwem protonu grupy aminowej może nastąpić z udziałem jednej z dwóch sąsiadujących grup nitrowych, co skutkuje powstaniem dwóch izomerycznych nitrozoanilin.

3.1.2. Mechanistyczne aspekty reakcji nitroarenów z anilinami wobec silnych zasad.

Opisane wyżej wyniki otrzymywania *N*-arylo-2-nitrozoanilin z 2,4- i 2,6-dinitroaniliny oprócz walorów syntetycznych mają też, jak wykazałam, istotne znaczenie dla bliższego poznania mechanizmu reakcji. W tym podrozdziale opisane zostały jeszcze inne eksperymenty, których wyniki zbliżają nas do tego celu.

Zostało stwierdzone wcześniej, że pełna konwersja substratów z utworzeniem *N*-arylo-2-nitrozoaniliny wymaga trzech, a na pewno więcej niż dwóch ekwiwalentów mocnej zasady.[2] W reakcji 4-chloronitrobenzenu z 2,6-dimetyloaniliną w obecności jednego, dwóch i trzech ekwiwalentów *t*-BuOK powstawało odpowiednio 30%, 60% i ponad 90% odpowiedniej *N*-arylo-2-nitrozoaniliny. Wynik ten nie wyjaśnia jednak w pełni roli tego „pierwszego" równoważnika zasady. Jego funkcja polega przede wszystkim na deprotonowaniu pochodnej aniliny i powinna to być reakcja stosunkowo szybka. W dalszej kolejności powstały anilidek potasu pełni rolę zarówno nukleofila w reakcji addycji do nitroarenu, jak i zasady uczestniczącej w przekształceniu adduktu w produkt i jesli nie ma innej zasady jego większa część jest zużywana właśnie w ten sposób. Z przytoczonego wyżej wyniku eksperymenu, w którym do mieszaniny substratów dodano szybko równomolową ilość zasady wynika, że przemiana adduktu σ^H pod wpływem zasady (anilidku) zachodzi bardzo szybko, tak że cała ilość adduktu w miarę jego tworzenia jest przekształcana w anion *N*-arylo-2-nitrozoaniliny. Można było jednak przypuszczać, że jeżeli dodawanie zasady do mieszaniny substratów będzie prowadzone dostatecznie wolno, stężenie anilidku będzie cały czas bardzo małe i jego reakcja zatrzyma się na etapie szybkiej addycji do nitroarenu i utworzeniu adduktu σ^H. Przeprowadziłam taki eksperyment z użyciem tych samych reagentów, co w doświadczeniu opisanym wcześniej, z tą różnicą, że do intensywnie mieszanego roztworu równomolowych ilości nitroarenu i aniliny w DMF, w temperaturze -65 ^oC, dodawałam rozcieńczony roztwór jednego ekwiwalentu *t*-BuOK w THF w ciągu 15 minut, z

szybkością ok. 6 mmoli na minutę, stosując w tym celu pompę infuzyjną. W czasie tego procesu mieszanina reakcyjna stawała się lekko brązowa, nie pojawiła się natomiast intensywna fioletowa barwa, charakterystyczna dla anionu *N*-arylo-2-nitrozoaniliny. Pobrana próbka mieszaniny reakcyjnej szybko zneutralizowana w kwaśnej wodzie została zanalizowana za pomocą chromatografii gazowej ze wzorcem wewnętrznym.



Schemat 3.6 Reakcja nitroarenu z pochodną aniliny wobec różnej ilości i sposobu dodawania *t*-BuOK.

Okazało się, że zawiera ona tylko ok. 8% nitrozoaniliny, a resztę stanowi mieszanina wyjściowych substratów. Do całości mieszaniny reakcyjnej dodałam w -65 ^{o}C szybko dwa ekwiwalenty zasady, co spowodowało pojawienie się natychmiast intensywnej barwy. Po kilku minutach reakcja została zneutralizowana, a surowy produkt zanalizowany jak uprzednio. Tym razem produkt zawierał ślady substratów i ponad 80% 5-chloro-2-nitrozo-(2,6-dimetylofenylo)aniliny.

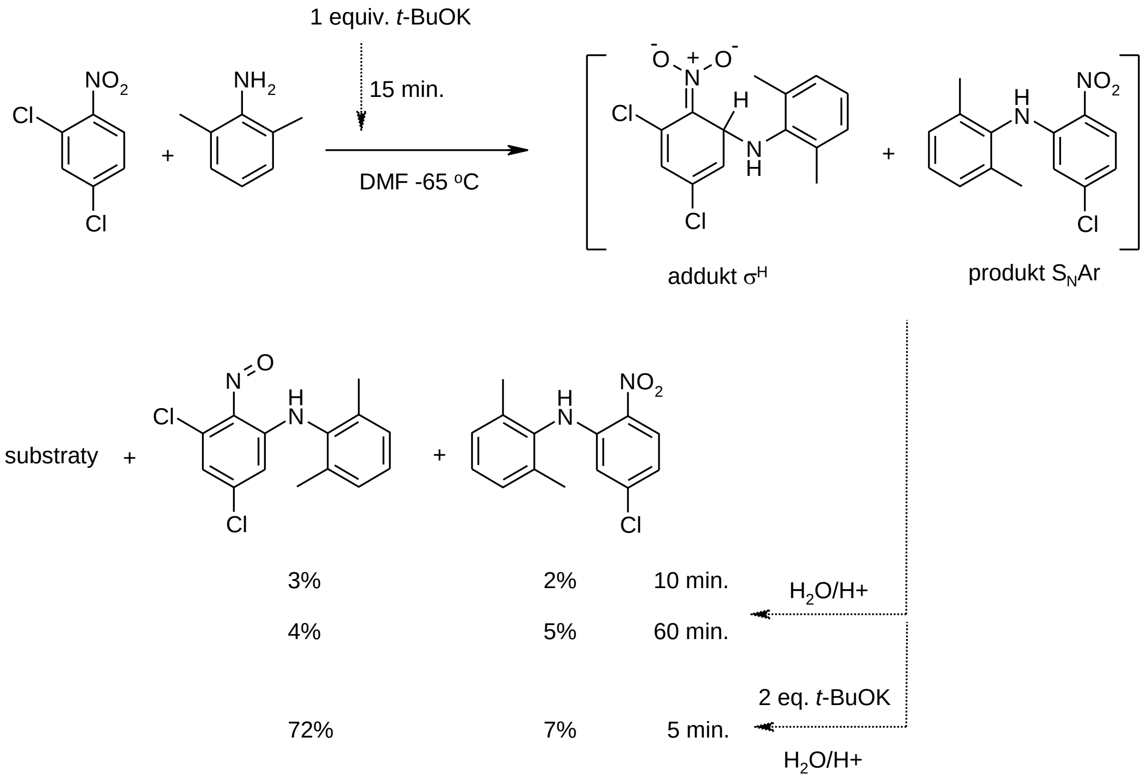
Wynik ten, jeśli jego interpretacja jest zgodna z złożeniami, dowodzi, że *N*-arylo-2-nitrozoanilina nie tworzy się w wyniku protonowania adduktu σ^H i jego dalszej przemiany w czasie przerobu mieszaniny reakcyjnej, co zakładał początkowo wstępny mechanizm reakcji.[1] W rzeczywistości, jeden ekwiwalent zasady deprotonuje anilinę, a powstały anilidek tworzy z nitroarenem trwały w tych warunkach adduktu σ^H, praktycznie nieodwracalnie. Jego neutralizacja rozcieńczonym kwasem solnym, lub

roztworem chlorku amonowego, powoduje rozpad na substraty, natomiast działanie *t*-BuOK w niskiej temperaturze powoduje jego przemianę w produkt. Interpretacja taka jest w pełni zgodna z zakładanym mechanizmem reakcji, przedstawionym na Schemacie 2.16.

Istnieje jednak nadal niepewność co do faktycznej obecności adduktu σ^H w dużym stężeniu w wyniku powolnego działania jednego ekwiwalentu zasady. Jest przecież możliwe, że mamy do czynienia jedynie z mieszaniną nitroarenu i anilidku potasu, a addukt σ^H jest obecny w niewielkiej, równowagowej ilości, i dopiero w obecności nadmiaru *t*-BuOK, jego przekształcenie w *N*-arylo-2-nitrozoanilinę powoduje przesuwanie równowagi addycji i w rezultacie całkowitą konwersję substratów.

W celu rozstrzygnięcia tej kwestii posłużyłam się reakcją 2,6-dimetyloaniliny z 2,4-dichloronitrobenzenem. Nitroaren ten, jak pokazały jego wcześniejsze reakcje,[2] a także opisane przeze mnie (rozdział 3.1.1.1), reaguje z anilidkami dwukierunkowo. Reakcji podstawienia wodoru *orto* towarzyszy podstawienie atomu chloru w drugiej pozycji *orto*. Ta uboczna reakcja ma charakter reakcji S_NAr, rządzi się więc innymi prawami niż badane podstawienie wodoru. W szczególności, jej przebieg nie jest zależny od obecności zasady. Tak więc, jeżeli anilina jest już zdeprotonowana, jej addycja do nitroarenu w pozycji podstawionej atomem chloru powoduje szybszą i nieodwracalną eliminację jonu chlorkowego z adduktu σ^X i powstawanie produktu, który co prawda zużywa także zasadę, gdyż jest silnym CH kwasem, ale jest to już proces następczy.

Reakcję przedstawioną na Schemacie 3.7 przeprowadziłam podobnie jak poprzednią, to znaczy najpierw bardzo wolno dodając roztwór *t*-BuOK do roztworu substratów w tempetaturze -65 ^oC. Próbkę do analizy pobrałam po pięciu minutach a następną po 60 minutach od zakończenia dodawania zasady. Następnie do reakcji dodałam dwa ekwiwalenty zasady i po pięciu minutach zanalizowałam mieszaninę poreakcyjną. Najważniejsza obserwacja dotyczy analizy składu próbki pobranej po 60 minutach w obecności jednego ekwiwalentu zasady. Widać z niej, że pomimo bardzo długiego czasu reakcji ilość produktu podstawienia chloru wzrosła z początkowych 2% bardzo niewiele. Ponownie obserwuje się niewielką ilość nitrozoaniliny, a prawie cały materiał zwraca się w postaci substratów. Dowodzi to w moim przekonaniu, że w mieszaninie reakcyjnej wolny jon anilidkowy nie był obecny wcale, lub w niewielkiej ilości, a więc związany był w postaci addukt σ^H. W przeciwnym bowiem razie, nieunikniony byłby postęp reakcji podstawienia atomu chloru, aż do maksymalnie 50% konwersji (z powodu deprotonowania produktu).



Schemat 3.7 Konkurencja reakcji S_NAr i S_N^HAr w warunkach zmiennej ilości *t*-BuOK.

Opisane wyżej eksperymenty wnoszą pewien wkład w poznanie mechanizmu tworzenia *N*-arylo-2-nitrozoanilin w reakcji nitroarenów z anilinami wobec mocnych zasad. Ich wyniki zgodne są z dość ogólnym schematem reakcji (Schemat 2.16), niemniej jednak niewyjaśnionych pozostaje szereg zagadnień związanych z hipotetycznym w chwili obecnej udziałem dianionu przejściowego nitrozwiązku (**47**, Schemat 2.16) i procesem eliminacji z niego cząsteczki wody (czy raczej jonu OH^-). Z tego powodu dalsze badania w tym temacie wydają się niezbędne.

****

Podsumowując opisane w rozdziale 3.1 wyniki reakcji syntezy *N*-arylo-2-nitrozoanilin z nitroarenów i aryloamin o zróżnicowanym charakterze można na ich podstawie ocenić zakres stosowalności badanej reakcji. Intencjonalnie, dobór wyjściowych substratów obejmował głównie takie nitroareny i aryloaminy, których reakcje na skutek konkurencyjnych procesów mogły być źródłem produktów ubocznych, ograniczających możliwość syntezy pożądanych nitrozoanilin. Wyniki tych reakcji dostarczyły jednak przesłanek do dyskusji niektórych aspektów mechanistycznych.

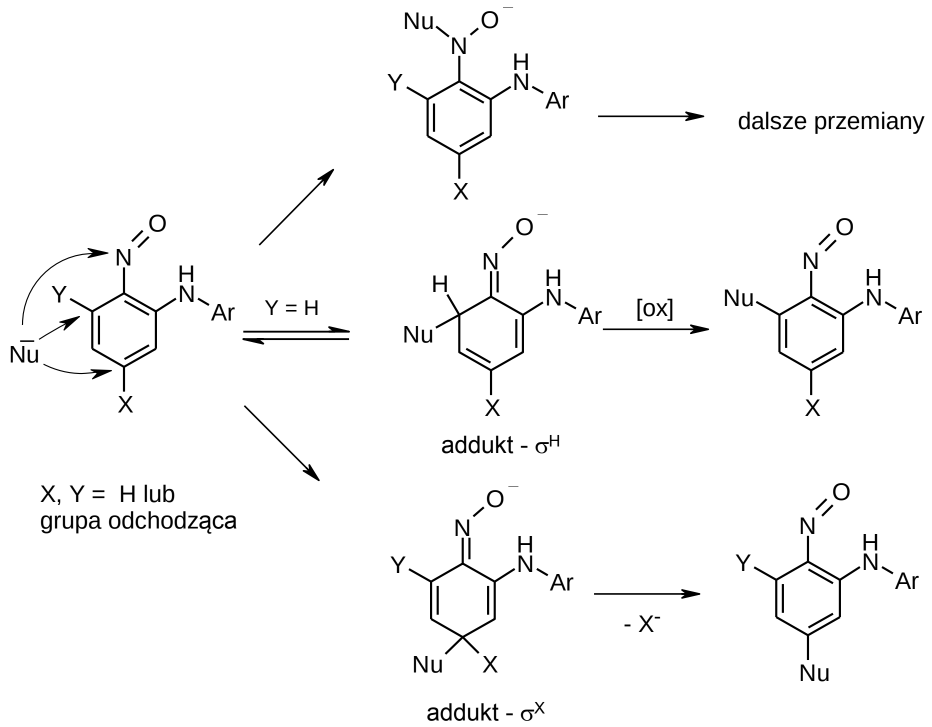
3.2. Nukleofilowe podstawienie aromatyczne w *N*-arylo-2-nitrozoanilinach.

Zakres reakcji nukleofilowego podstawienia atomu wodoru w nitroarenach anionami aryloamin z wytworzeniem *N*-arylo-2-nitrozoanilin jest dość szeroki, jednak ma ona pewne ograniczenia. Reakcję prowadzi się skutecznie z zastosowaniem nitroarenów o wystarczającej aktywności elektrofilowej, natomiast utworzenie odpowiedniej *N*-arylo-2-nitrozoaniliny, gdy nitroareny zawierają podstawniki elektronodonorowe, takie jak NR_2, OR może być trudne, a w przypadku podstawników *orto* i *para* takich jak NHR lub OH, które w warunkach reakcji ulegają deprotonowaniu tworząc aniony dezaktywujące grupę nitrową, jest wręcz niemożliwe.

Z drugiej strony, *N*-arylo-2-nitrozoaniliny zawierające podstawniki elektrono-donorowe stanowią ważne substraty w syntezie cennych związków heterocyklicznych. Tak więc słusznym wydało się poszerzenie metody syntezy nitrozoanilin w tym właśnie kierunku. Grupa nitrozowa jest grupą silnie wyciągającą elektrony z układu aromatycznego, w większym nawet stopniu niż w grupa nitrowa, o czym świadczy jej stała Hammeta σ_p = 0,91 (dla NO_2 σ_p = 0,78).[91] Można było oczekiwać, że aktywuje ona odpowiednio usytuowane grupy nukleofugowe na nukleofilowe podstawienie i możliwe będzie wprowadzenie w ten sposób grup alkiloaminowych, podstawników alkoksylowych i podobnych, do otrzymanych już *N*-arylo-2-nitrozoanilin.

Podczas gdy nukleofilowe podstawienie aromatyczne w ubogich elektronowo arenach jest reakcją dobrze znaną i szeroko badaną, szczególnie w obszarze związków nitrowych,[7,92] przykłady takich reakcji w związkach aromatycznych aktywowanych grupą nitrozową są bardzo rzadkie.[29,30,31] Jedną z przyczyn tego faktu jest mniejsza dostępność halonitrozoarenów spowodowana trudnościami w ich otrzymywaniu oraz często ograniczoną trwałością. Z obserwacji poczynionych w nielicznych pracach poświęconych tej tematyce, a także z prac poświęconych własnościom układu C-N=O, wynikają ponadto znaczące różnice między nitro- i nitrozoarenami rzutujące na sposób ich reagowania. Nitrozoareny są znacznie bardziej podatne na złożone procesy redoks, w których mogą grać rolę zarówno utleniaczy jak i reduktorów. Procesy te mają miejsce także w reakcjach nitrozoarenów z nukleofilami. Addycja czynników nukleofilowych do nitrozoarenów posiadających w aktywowanych pozycjach zarówno atomy halogenu jak i wodoru zachodzi szybciej w niepodstawionej pozycji, co jest zjawiskiem analogicznym

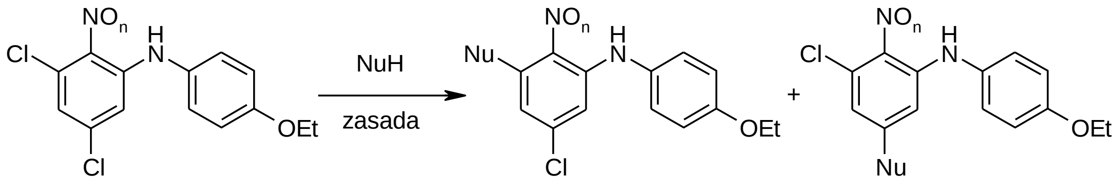
do obserwowanego w reakcjach nitroarenów. Jednakże w przeciwieństwie do nich, w reakcjach nitrozoarenów nukleofilowe podstawienie wodoru (S_N^HAr) na drodze spontanicznego utlenienia adduktu zachodzi z wyjątkową łatwością i z reguły jest szybsze niż konkurencyjne podstawienie halogenu (S_NAr).[29,31] Kolejna różnica wynika z faktu znacznej reaktywności samej grupy nitrozowej, która jako silny elektrofil z łatwością przyłącza reagenty nukleofilowe, na przykład aminy.[23]



Schemat 3.8 Możliwe reakcje *N*-arylo-2-nitrozoanilin z czynnikami nukleofilowymi. Pozycje X i Y (*orto* i *para*) traktowane są zamiennie.

N-Arylo-2-nitrozoaniliny posiadają dwie aktywowane pozycje 3 i 5 (odpowiednio *orto* i *para* w stosunku do grupy nitrozowej), a zatem reagenty nukleofilowe można by było wprowadzić do pierścienia w obu tych pozycjach, niezależnie, od tego czy grupa łatwo odchodząca czy też atom wodoru obecne są w tych pozycjach. Grupa opuszczająca może zostać zastąpiona nukleofilem (S_NAr), natomiast wprowadzenie nukleofila do niepodstawionej pozycji pierścienia, które wydaje się być szybsze niż do jakiejkolwiek podstawionej pozycji, może nastąpić na drodze oksydatywnego podstawienia wodoru (ONSH). Wszystkie drogi reakcji, obserwowane w chemii halonitrozoarenów[23,29,30,31,] są możliwe również w przypadku *N*-arylo-2-nitrozoanilin (Schemat 3.8). Dodatkowo, dostatecznie zasadowe reagenty nukleofilowe mogą deprotonować nitrozoanilinę, jako że atom wodoru grupy aminowej ma własności kwasowe.

Zdając sobie sprawę z powyższych okoliczności wytypowałam modelową *N*-arylo-2-nitrozoanilinę **128.1** i poddałam ją reakcji z wybranymi nukleofilami: metanolanem potasu, wytwarzanym za pomocą węglanu potasu w metanolu, pirolidyną oraz *n*-butyloaminą, w acetonitrylu. Wszystkie reakcje były prowadzone w temperaturze pokojowej. Dla porównania, takie same reakcje przeprowadziłam z identycznie podstawioną *N*-arylo-2-nitroaniliną **128.2** (Schemat 3.9).



128.1 n = 1
128.2 n = 2

podstawienie *orto* podstawienie *para*

Schemat 3.9 Nukleofilowe podstawienie chloru w 2-nitro- i 2-nitrozoanilinach.

Tabela 3.8 Nukleofilowe podstawienie chloru w 2-nitro- i 2-nitrozoanilinach wybranymi nukleofilami wg Schematu 3.9.

NuH	*N*-arylo-2-nitrozoanilina n = 1			*N*-arylo-2-nitroanilina n = 2		
	czas reakcji [a]	produkty reakcji nr, nr	orto : para[b]	czas reakcji [a]	produkty reakcji **nr, nr**	*orto : para*[b]
MeOH	2 h	**- , 98**	0 : 100	20 d	**99, 160**	50 : 50
pirolidyna	1 h	**- , 133**	0 : 100	24 h	**192, 135**	93 : < 7 [c]
n-BuNH$_2$	44 h	- , 137	< 3 : 97	>20 d	**138, -**	> 98 : 2

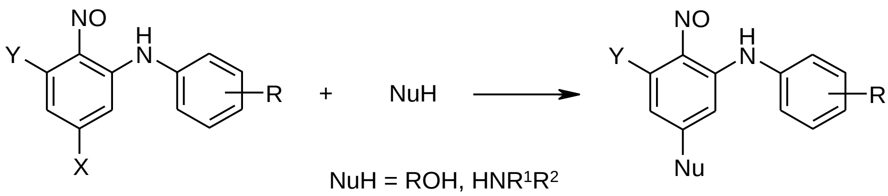
[a] czas reakcji do całkowitej (na podstawie tlc) konwersji substratu (h = godziny, d = dni)
[b] proporcja oznaczona na podstawie widm ^{1}H NMR surowej mieszaniny reakcyjnej
[c] izomer *para* wykryty na podstawie widma ^{1}H NMR surowej mieszaniny poreakcyjnej

Wszystkie trzy reagenty nukleofilowe reagowały wyłącznie z pierścieniem aromatycznym zarówno nitro- jak i nitrozozwiązku z wysoką wydajnością. Nie zaobserwowałam produktów ich reakcji z grupą nitrozową. Warto zauważyć, że nukleofile węglowe, w szczególności stabilizowane karboaniony, pochodne estrów kwasu octowego, w podobnych warunkach (węglan potasu w acetonitrylu) kondensują wyłącznie z grupą nitrozową związku **128.1** jak i innych *N*-arylo-2-nitrozoanilin, dając po spontanicznej cyklizacji pochodne chinoksalinonów z zachowaniem łatwo podstawialnych podstawników halogenowych.[3,4]

Elektronoakceptorowy efekt grupy nitrozowej jest, jak stwierdzono, wyraźnie silniejszy niż grupy nitrowej[91] stąd oczekiwana reaktywność *N*-arylo-2-nitrozoaniliny **128.1** była większa niż analogicznego związku nitrowego **128.2**, i otrzymane wyniki (czasy reakcji) w pełni potwierdziły to przypuszczenie. Ważniejsza jednak różnica między przebiegiem porównywanych reakcji dotyczyła ich kierunku (orientacji), czyli proporcji otrzymanych izomerycznych produktów. Oba atomy chloru w wyjściowych *N*-aryloanilinach są aktywowane na podstawienie nukleofilowe a substraty te nie różnią się niczym poza grupą aktywującą - stopniem utlenienia atomu azotu w pozycji 2 (a więc i liczbą atomów tlenu z nim związanych). Mimo to, podczas gdy w nitrozwiązku jon metanolanowy podstawia oba atomy chloru z tą samą szybkością, podstawienie w nitrozozwiązku jest regioselektywne i podstawienie ma miejsce wyłącznie w pozycji *para* do grupy aktywującej. Jeszcze wyraźniejszą różnicę widać w reakcjach z aminami, gdzie selektywnej reakcji w podstawienia *orto* nitrozwiązku odpowiada równie selektywne podstawienie *para* w analogicznym związku nitrozowym.

Ponieważ wszystkie pozostałe czynniki strukturalne oraz warunki porównywanych reakcji nitrozo- i nitroaniliny były identyczne, obserwowana regioselektywność nukleofilowego podstawienia w związku nitrozowym musi być związana ze szczególnymi własnościami grupy nitrozowej.

Zarówno łatwość, z jaką w opisanych wyżej eksperymentach wstępnych następuje podstawienie nukleofilowe w *N*-arylo-2-nitrozoanilinach, jak i zaobserwowana selektywnośc tej reakcji dały podstawę do wykorzystania jej jako praktycznej metody przekształcania *N*-arylo-2-nitrozoanilin poprzez substytucję podstawników halogenowych nukleofilami tlenowymi i aztowymi. W celu zbadania potencjalnej wartości metody, szereg *N*-arylo-2-nitrozoanilin, posiadających jeden lub dwa atomy fluorowca, w pozycji 3 i/lub 5, aktywowanych grupą nitrozową, poddałam reakcji z amoniakiem, aminami pierwszorzędowymi i drugorzędowymi, a także z alkoholami (Tabela 3.9 i 3.10). Reakcje z alkoholami, pełniącymi również rolę rozpuszczalnika, prowadziłam używając jako zasady węglanu potasu. Reakcje amin prowadziłam w acetonitrylu stosując ich pięciokrotny nadmiar. Do wprowadzenia niepodstawionej grupy aminowej, użyłam 4 M etanolowego roztworu amoniaku. Wszystkie reakcje prowadziłam w temperaturze pokojowej.



Schemat 3.10 Nukleofilowe podstawienie aromatyczne w *N*-arylo-2-nitrozoanilinach.

Tabela 3.9 Reakcje nukleofilowego podstawienia aromatycznego alkoholami w *N*-arylo-2-nitrozoanilinach wg Schematu 3.10.

lp.	wyjściowa nitrozoanilina				R'OH	czas reakcji[a] (h)	produkt	
	X	Y	R	**nr**			Nu = OR **nr**	wydajność[b] (%)
1	**Cl**	H	H	**51**	MeOH	3	**84**	53[c]
2	**Cl**	H	4-Cl	**52**	MeOH	2	**80**	27[d]
3	**Cl**	Cl	4-EtO	**128.1**	MeOH	2	**98**	81
4	**Cl**	Cl	4-CN	**59**	MeOH	4	**129**	57[e]
5	**Cl**	Cl	2,6-Me_2	**130**	MeOH	1	**131**	98
6	**Cl**	Cl	4-Cl	**132**	MeOH	4	**96**	78
7	**Cl**	MeO	H	**60**	MeOH	2	**136**	96
8	**Cl**	MeO	4-EtO	**134**	MeOH	7	**100**	81
9	**F**	H	4-F	**76**	$HO(CH_2)_2OH$	2	**139**	86

[a] czas reakcji nie optymalizowany
[b] wydajność wydzielonych produktów
[c] dodatkowo powstała 2-chlorofenazyna (22%)
[d] dodatkowo powstała 2,6-dichlorofenazyna (28%)
[e] dodatkowo powstała 2-chloro-6-cyjanofenazyna (7%)

Podstawienie chlorowca grupą alkoksylową udało się w przypadku prostych, pierwszorzędowych alkoholi, które można było użyć w znacznym nadmiarze jako rozpuszczalnika łatwego do usunięcia po reakcji, a więc takich jak metanol, etanol czy glikol etylenowy. Alkohole rozgałęzione, takie jak izopropanol, dawały złożone mieszaniny produktów. Prawdopodobnie spowodowane to było procesami redukcji substratu i dalszymi jego przemianami. Nie udało się także uzyskać produktów podstawienia w reakcji cięższych alkoholi nierozpuszczalnych w wodzie, które zastosowałam w niewielkim tylko nadmiarze w inertnym rozpuszczalniku takim jak acetonitryl jub DMF, przy użyciu różnych zasad - węglanu potasu, cezu, czy DBU.

Innym ograniczeniem tej reakcji z udziałem alkoholi wobec zasad (węglanu potasu) jest konkurencyjny proces cyklizacji niektórych 2-nitroarylodiamin z utworzeniem pochodnych fenazyny (lp. 1, 2 i 4 Tabela 3.9). Reakcja ta jest szerzej omówiona w rozdziale 3.3.

Zakres amin, którymi można podstawić chlorowiec w pozycji *para* jest znacznie szerszy i zasadniczo nie stwierdziłam istotnych ograniczeń odnośnie ich budowy (Tabela 3.10). Szybkość poszczególnych reakcji zasadniczo odzwierciedla spodziewaną reaktywność zarówno aminy jak i nitrozoaniliny.

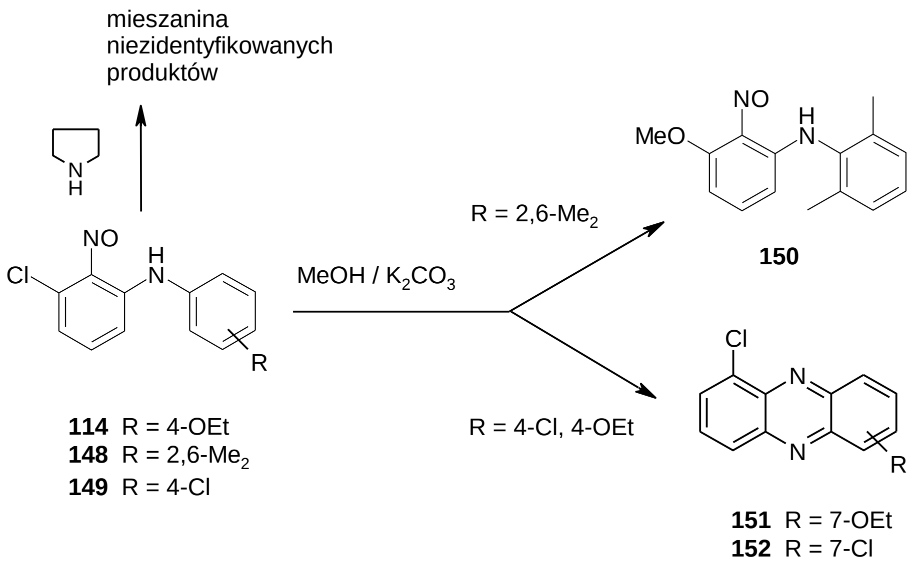
Tabela 3.10 Reakcje nukleofilowego podstawienia aromatycznego aminami w *N*-arylo-2-nitrozoanilinach wg Schematu 3.10.

lp.	wyjściowa nitrozoanilina				H NR^1R^2	czas reakcji[a] (h)	produkt	
	X	Y	R	nr			Nu = NR^1R^2	wydajność[b] (%)
10	**F**	H	4-Cl	**102**	morfolina	1	**86**	95
11	**Cl**	H	4-Cl	**52**	morfolina	2	**86**	81
12	**MeO**	H	4-Cl	**80**	morfolina	22 dni	**86**	74
13	**Cl**	Cl	4-Cl	**138**	morfolina	24	**116**	88
14	**Cl**	H	4-Cl	**52**	*n*-$BuNH_2$	7 dni	**140**	86
15	**Cl**	Cl	4-EtO	**128.1**	*n*-$BuNH_2$	44	**137**	74
16	**F**	H	4-Cl	**102**	*n*-$BuNH_2$	2	**140**	84
17	**F**	H	4-Cl	**102**	NH_3	24	**142**	90
18	**F**	H	4-Cl	**102**	$PhCH_2NH_2$	7	**143**	87
19	**Cl**	H	4-Cl	**52**	pirolidyna	2	**144**	85
20	**Cl**	Cl	4-EtO	**128.1**	pirolidyna	1	**133**	85
21	**Cl**	MeO	4-EtO	**134**	pirolidyna	3	**145**	90
22	**F**	H	4-F	**76**	$CH_2=CHCH_2NH_2$	2	**146**	76
23	**F**	H	4-Cl	**136**	$HO(CH_2)_2\underline{N}H_2$	2	**147**	85

[a] czas reakcji nie optymalizowany
[b] wydajność wydzielonych produktów

Najszybciej podstawieniu ulega atom fluoru i to bez względu na użytą aminę w acetonitrylu. Wyjątkowo długo trwała reakcja podstawienia grupy metoksylowej, co jest jak się wydaje wynikiem nie tylko dezaktywującego wpływu tego podstawnika na grupę nitrozową, ale także słabej rozpuszczalności substratu w układzie reakcyjnym. Z kolei reaktywność nukleofili azotowych wyraźnie układa się w szeregu NH_3 (w etanolu) < *n*-$BuNH_2$ < morfolina = prolidyna.

Wszystkie przeprowadzone reakcje zarówno z alkoholami jak i aminami przebiegały selektywnie. Gdy dwie grupy nukleofugowe były obecne w cząsteczce podstawieniu ulegał jedynie chlorowiec w pozycji *para* (pozycja 5). Potencjalne grupy opuszczające w pozycji *orto* (Cl, OMe) pozostały nienaruszone. Wydawało się jednak, że także w tej aktywowanej pozycji możliwe będzie podstawienie chlorowca, o ile nie ma konkurencyjnej grupy opuszczającej w preferowanej pozycji *para*. Możliwość podstawienia chlorowca w pozycji 3 (*orto*) sprawdziłam na przykładzie trzech *N*-arylo-3-chloro-2-nitrozoanilin **114, 148, 149**, które poddałam reakcji z metanolem i pirolidyną w stosowanych poprzednio warunkach (Schemat 3.11).



Schemat 3.11 Reakcje wybranych *N*-arylo-3-chloro-2-nitrozoanilin z metanolem i pirolidyną.

Otrzymane wyniki były dość zaskakujące. Oczekiwany produkt podstawienia chloru metanolanem powstał jedynie w **148**, w którym obie pozycje bocznego pierścienia mogące brać udział w cyklizacji były zablokowane podstawnikami metylowymi (R = 2,6-Me_2). Gdy te pozycje były wolne (R = 4-Cl lub 4-OEt) powstawała wyłącznie odpowiednia fenazyna (**151, 152**). Oznacza to, że chociaż podstawienie nukleofilowe

chlorowca w pozycji 3 jest możliwe, jego znacznie mniejsza szybkość powoduje dominację konkurencyjnego procesu zasadowej cyklizacji.

Konkurencyjne reakcje wygrywają z podstawieniem także w reakcji z pirolidyną. Tym razem są to procesy związane prawdopodobnie z addycją aminy do grupy nitrozowej. Nie wykluczone też, że niepodstawiona pozycja *para* w testowanych nitrozoanilinach **114** i **149** podatna jest na addycję nukleofila po której procesy redoks prowadzą do oksydatywnego podstawienia wodoru, któremu towarzyszy powstawanie rozmaitych produktów redukcji wyjściowej *N*-arylo-2-nitrozoaniliny oraz ich kondensacji. Nie udało mi się zidentyfikować produktów tej reakcji i dalszych badań tego typu 5-niepodstawionych *N*-arylo-2-nitrozoanilin nie prowadziłam. Skupiłam się natomiast na próbie wyjaśnienia silnej regioselektywności obserwowanej w reakcjach S_NAr *N*-arylo-2-nitrozoanilin, tak bardzo odmiennej od obserwowanej w reakcjach analogicznych nitrozwiązków.

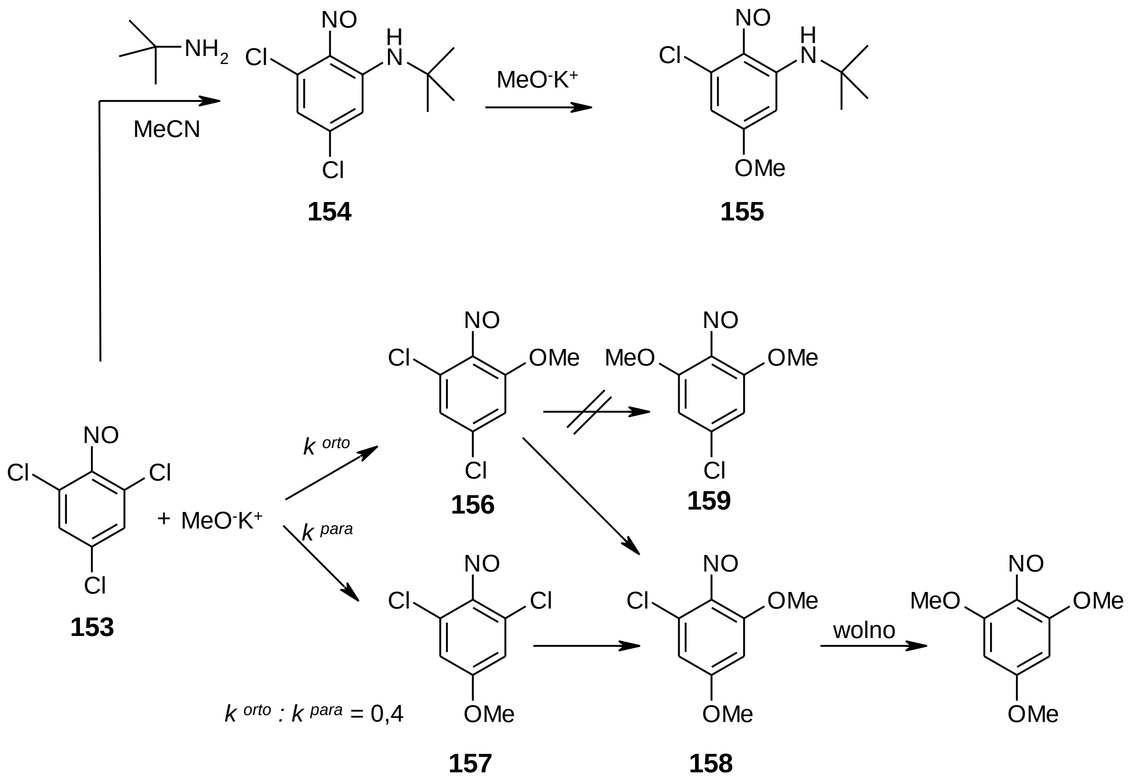
3.2.1. Źródła regioselektywności nukleofilowego podstawienia w 2-nitrozoanilinach.

Dane literaturowe dotyczące nukleofilowego podstawienia w nitrozoarenach dostarczają bardzo ograniczonych informacji na temat regioselektywności tej reakcji. O ile w pentafluoronitrozobenzenie jon azydkowy lub metanolanowy[30a] oraz drugorzędowe aminy[30b] podstawiają w przewadze atom fluoru w pozycji *para*, w reakcji 2,4,6-tribromonitrozobenzenu z *tert*-butyloaminą ma miejsce wyłącznie podstawienie halogenu w pozycji *orto*.[29] Inne prace opisujące reakcje S_NAr w halogenonitrozoarenach nie dostarczają żadnych informacji związanych z orientacją reakcji.[31]

Biorąc pod uwagę otrzymane przeze mnie wyniki oraz stan wiedzy literaturowej, zdecydowałam zbadać nieco dokładniej zjawisko kierującego efektu grupy nitrozowej jak też ewentualnego udziału w tym efekcie sąsiadującej grupy aryloaminowej. W tym celu jako prototyp nitrozoarenu zdolnego do dwukierunkowej reakcji podstawienia nukleofilowego wybrałam 2,4,6-trichloronitrozobenzen **153**. Związek ten, podobnie jak poprzednio, poddałam reakcji z metanolem wobec węglanu potasu oraz z aminami w acetonitrylu. Zarówno pirolidyna jak i *n*-butyloamina wstępowały w reakcję w sposób wielokierunkowy dając w rezultacie mieszaniny niezidentyfikowanych produktów, najprawdopodobniej na skutek złożonych reakcji tych amin z grupą nitrozową. Dane literaturowe sugerowały jednak, że oczekiwaną reakcję podstawienia nukleofilowego uda

się przeprowadzić z *tert*-butyloaminą.[29] Rzeczywiście, reakcja ta przebiegła z dobrą wydajnością dając wyłącznie produkt podstawienia w pozycji *orto* (Schemat 3.12). Gdy otrzymaną w ten sposób *N*-*t*-butylo-2-nitrozoanilinę **154** poddałam reakcji z metanolanem potasu podstawienie atomu chloru nastąpiło w tym związku selektywnie w pozycji *para*.

Nie wydaje się, aby znaczny rozmiar podstawnika *tert*-butylowego mógł być odpowiedzialny za drugorzędowy efekt steryczny utrudniający podstawienie atomu chloru po drugiej stronie grupy nitrozowej. Przyczyny *para*-selektywności tej reakcji należy raczej upatrywać w oddziaływaniu elektronowym atomu azotu grupy aminowej, który w tym przypadku zgodny jest w swoich efektach z obserwowanym wcześniej przebiegiem reakcji *N*-arylo-2-nitrozoanilin (Tabela 3.8).



Schemat 3.12 Przebieg reakcji trichloronitrozobenzenu z metanolanem potasu w metanolu monitorowanej za pomocą chromatografii gazowej.

Zbieżne wnioski można wyciągnąć także z obserwacji reakcji 2,4,6-trichloronitrozobenzenu z metanolanem potasu w metanolu (Schemat 3.12). Przebieg tej reakcji był monitorowany w czasie za pomocą chromatografii gazowej, dzięki czemu możliwe było śledzenie kolejnych jej etapów wraz z ilościową oceną składu mieszaniny reakcyjnej. Początkowo, do około 10% konwersji, widoczne były jedynie dwa izomeryczne produkty mono-podstawienia metanolanem atomów chloru *orto* (**156**) i *para*

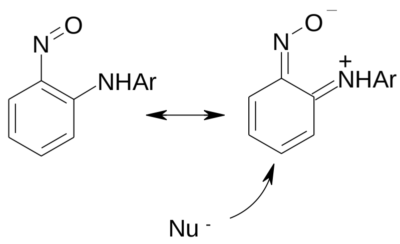
(**157**) do grupy nitrozowej. Na tym etapie, na podstawie proporcji obserwowanych pików produktów można było ocenić względną szybkość obu reakcji podstawienia, która po uwzględnieniu czynnika statystycznego (dwa atomy chloru *orto*) wyniosła $k^{orto} : k^{para}$ = 0,38. W dalszym ciągu reakcji obserwowałam następcze postawienie chloru w obu izomerach dichloronitrozoanizolu **156** i **157**. Reakcja ta w przypadku obu izomerów prowadziła do tego samego produktu, który po wydzieleniu z mieszaniny reakcyjnej zidentyfikowałam jako niesymetryczny 2-chloro-4,6-dimetoksynitrozobenzen (**158**). Nie zaobserwowałam natomiast powstawania symetrycznego izomeru **159**. Powstawanie niesymetrycznego **158** z **157** jest oczywiste, natomiast brak 4-chloro-2,6-dimetoksynitrozobenzenu (**159**) dowodzi, że w **156** podstawieniu ulega wyłącznie atom chloru w pozycji *para*. Okazuje się więc, że o ile w symetrycznym trichloronitrozobenzenie podstawienie w pozycji *para* jest tylko trochę szybsze, reakcja staje się całkowicie regioselektywna kiedy w pozycji *orto* znajduje się podstawnik metoksylowy (jak w **156**) lub alkilo/aryloaminowy (**154** i **128.1**). Po bardzo długim czasie, w warunkach reakcji dipodstawiony **158** przekształcał się całkowicie w 2,4,6-trimetoksynitrozobenzen. Surowe mieszaniny produktów otrzymane na kolejnych etapach reakcji były analizowane za pomocą GC i GCMS, a oddzielnie wykonana reakcja zatrzymana na etapie, gdy obecne były trzy główne produkty, umozliwiła wydzielenie ich w nieiwlkich ilościach i uzyskanie widm ^{1}H NMR i HRMS, co pozwoliło na ich wiarygodną identyfikację.

W tych samych warunkach analog nitrowy związku **153**, czyli 2,4,6-trichloronitrobenzen reagował bardzo wolno tworząc dwa izomeryczne produkty podstawienia *orto* i *para,* ze statystycznie korygowanym stosunkiem szybkości $k^{orto} : k^{para}$ = 2.0 i bez mierzalnych ilości produktów dipodstawienia aż do stopnia konwersji rzędu 90%.

Porównując ten wynik z analogiczną rekcją nitroaniliny **128.2** (Schemat 3.9) widać, że podstawnik aryloaminowy w nitroarenie zwiększa udział podstawienia *para* jonem metoksylowym, jednak w nieporównywalnie mniejszym stopniu niż to ma miejsce w analogicznych związkach nitrozowych. Wydaje się więc, że w obu przypadkach efekt ten jest tej samej natury, ale znacznie silniej wyraża się on w nitrozozwiązkach. Odrzucić wypada względy przestrzenne, związane z drugorzędowym efektem sterycznym, gdyż grupa nitrozowa ma mniejsze rozmiary od nitrowej. Zdecydowanie silniejszy jest natomiast jej charakter elektronoakceptorowy, a zwłaszcza zdolność do sprzężenia poprzez pierścień aromatyczny z podstawnikami będącymi donorami elektronów.[93,94]

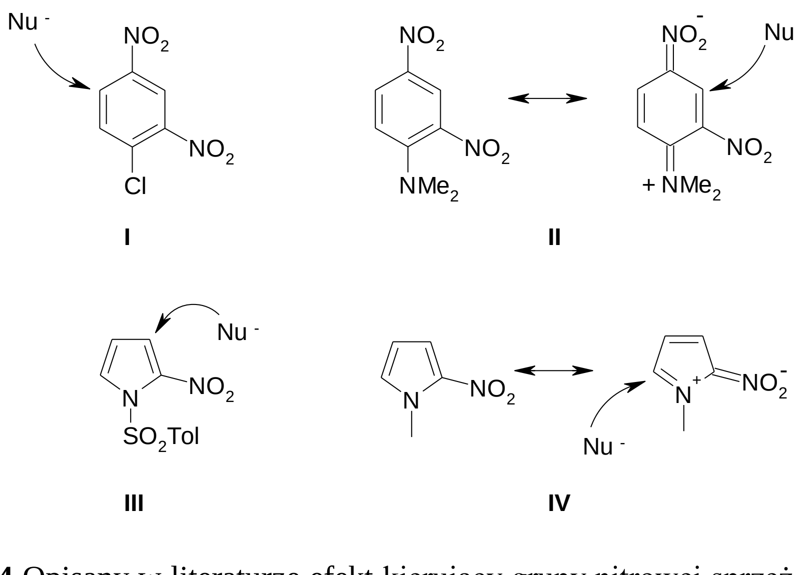
Sprzężenie takie wiąże się z chinoidalną dystorsją pierścienia i przesunięciem elektronów z donora na grupę nitrozową a co za tym idzie, ze znacznym rozdzieleniem ładunków. Efekt ten wyraźnie zależny jest od zdolności donorowej podstawnika, która dla grupy aminowej należy do największych spośród grup nienaładowanych.

Wydaje się więc, że zaobserwowana regioselektywność spowodowana jest przez skuteczne sprzęganie wolnej pary elektronów atomu azotu grupy *orto*-aminowej z grupą nitrozową *N*-arylo-2-nitrozoaniliny. Jeżeli więc chinoidowa struktura (Schemat 3.13) ma znaczny udział w cząsteczce elektrofilowego arenu, to preferowanym kierunkiem addycji nukleofila może okazać się pozycja *para* do grupy nitrozowej, gdyż jest ona najsilniej aktywowana przez dodatnio naładowane ugrupowanie iminiowe.



Schemat 3.13 Preferowany kierunek addycji nukleofila do *N*-arylo-2-nitrozoaniliny.

Podobne efekty kierujące wywołane przez sprzęganie par elektronowych heteroatomów z grupą nitrową obserwowano wcześniej w nitroarenach, w reakcji karboanionów z 2,4-dinitrofenolem,[89] pochodnymi 2,4-dinitroaniliny[90] i *N*-podstawionymi 2-nitropirolami[95] (Schemat 3.14).



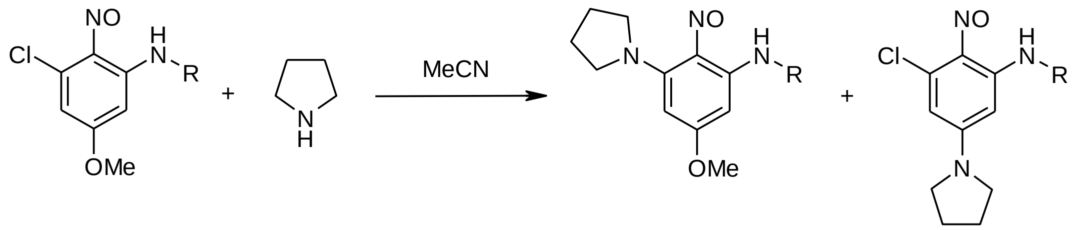
Schemat 3.14 Opisany w literaturze efekt kierujący grupy nitrowej sprzężonej z azotową (II i IV) w zestawieniu z przypadkiem brakiem takiego sprzężenia (I i II).

Najbliższą analogię do reakcji *N*-arylo-2-nitrozoanilin można dostrzec w tym ostatnim przykładzie. We wszystkich tych przypadkach, reorganizacja struktury elektronowej substratu spowodowana przez sprzężenie grupy nitrowej z aminową prowadzi do selektywnego lub preferencyjnego podstawienia wodoru karboanionami sulfonów arylowo chlorometylowych w pozycji najsilniej aktywowanej w odpowiedniej strukturze chinoidowej.

Potwierdzenia słuszności takiej interpretacji w badanej reakcji *N*-arylo-2-nitrozoanilin dostarczyłaby obserwacja wpływu nukleofilowości pary elektronowej aryloaminowego atomu azotu na regioselektywność reakcji podstawienia. Efekt ten próbowałam osiągnąć poprzez modyfikację podstawnika przy tym atomie. W założeniu, opartym na opisanym przypadku reakcji ZPW *N*-podstawionych pochodnych nitropirolu,[95] podstawniki wiążące elektrony atomu azotu powinny zmniejszać ich zdolność do sprzężenia z grupą nitrozową, a w konsekwencji także obserwowaną regioselektywność reakcji podstawienia. Do reakcji porównawczych nie nadawały się otrzymane uprzednio *N*-arylo-3,5-dichloro-2-nitrozoaniliny, gdyż praktycznie stuprocentowa selektywność w przeprowadzonych już reakcjach podstawienia nie pozwalała na obserwację takiej zależności w dość wąskim zakresie dostępnych podstawników aminowego atomu azotu. W związku z tym zwróciłam uwagę na *N*-arylo-2-nitrozoaniliny podstawione w pozycji 3 chlorowcem, a w pozycji 5 grupą potencjalnie trudniej podstawialną. Rolę taką może pełnić grupa metoksylowa, która uchodzi powszechnie za słabszą grupę nukleofugową niż chlor, chociaż ich względna reaktywność zależna jest od rozpuszczalnika i rodzaju nukleofila.[92] Literatura dotycząca reakcji S_NAr opisuje grupę OMe, jako trudniej podstawialną głównie na podstawie stałych szybkości podstawienia tej grupy aminami w *p*-nitroanizolu, która to jest wyraźnie mniejsza, niż chloru w *p*-chloronitrobenzenie. Wynik ten odzwierciedla jednak głównie dezaktywujący wpływ OMe poprzez sprzężenie z grupą nitrową. Nie jest to więc rzetelna konkurencja dwóch grup oddziaływujących także na siebie wzajemnie w tym samym substracie. Porównując stałe szybkości reakcji 2-chloro- i 2-chloro-4-metoksynitrobenzenu z piperydyną w benzenie stwierdzono,[96] że w podstawnik OMe w pozycji 4 *per saldo* aktywuje pozycję 2 (zajętą przez Cl) na podstawienie nukleofilowe tak, że, k_{OMe}/k_H = 4,2, sam natomiast nie ulega podstawieniu. Trudno jest znaleźć w literaturze przykład reakcji podstawienia grupy OMe w nitroarenie zawierającym w aktywnych pozycjach zarówno Cl i OMe. Z reguły podstawieniu aminami pierwszorzędowymi[97] i drugorzędowymi[96,97d,98] w takich substratach ulega chlor,

niezależnie od tego czy znajduje się w pozycji *orto* czy *para* do grupy nitrowej. W dość specyficznym układzie wewnątrzcząsteczkowego, konkurencyjnego podstawienia Cl i grupy OR stwierdzono wyraźną zależność selektywności reakcji od polarności środowiska. Cyklizacja 2-hydroksybenzofenonów zawierających atom chloru i grupę alkoksylową położone w pozycjach 2' i 6', prowadziła w niepolarnych rozpuszczalnikach do 1-alkoksyksantonów (podstawienie Cl) a w alkoholach lub rozpuszczalnikach aprotonowych dipolarnych do 1-chloroksantonów (podstawienie OR), z wysoką selektywnością.[99]

W tej sytuacji, można się było spodziewać interesującej konkurencji podstawienia nukleofilowego grupy metoksylowej w uprzywilejowanej pozycji *para* i atomu chloru w pozycji *orto*, która umożliwiłaby obserwację wpływu podstawnika na atomie azotu na tę konkurencję. Wyjściowe 2-nitrozoaniliny otrzymałam na drodze wymiany atomu chloru w pozycji *para* na grupę OMe w odpowiednich *N*-arylo-3,5-dichloro-2-nitrozoanilinach i w **154** (*N*-*t*-Bu-). Następnie poddałam je reakcji z pirolidyną w acetonitrylu w temperaturze pokojowej.



Schemat 3.15 Konkurencyjne podstawienie *orto* -Cl i *para* -OMe pirolidyną w *N*-arylo-2-nitrozoanilinach.

Tabela 3.11 Wyniki reakcji ze Schematu 3.15.

lp.	substrat	R	produkty podstawienia:	
			nr *orto*, **nr** *para*	*orto* : *para* [a]
1	**155**	*tert*-Bu	**163, 164**	31 : 69
2	**162**	4-$NMe_2C_6H_4$	**165, 166**	26 : 74
3	**131**	2,6-$Me_2C_6H_3$	**167, 168**	29 : 71
4	**98**	4-$EtOC_6H_4$	**169, 133**	18 : 82
5	**96**	4-ClC_6H_4	**170, 171**	21 : 79
6	**129**	4-CNC_6H_4	**172, 173**	29 : 71

[a] proporcja produktów na podstawie widm ^{1}H NMR surowych mieszanin poreakcyjnych.

W Tabeli 3.11 zestawione są wyniki reakcji substratów z różnie podstawionym pierścieniem *N*-arylowym oraz z grupą *N*-*tert*-butylową, uszeregowane według spodziewanej malejącej siły elektrodonorowej tego atomu azotu, przewidywanej na podstawie stałych Hammeta odpowiednich podstawników.[91] W większości przypadków produktów reakcji nie wydzielałam w postaci czystej, a ich proporcje oznaczałam na podstawie widm ^{1}H NMR surowych mieszanin poreakcyjnych, wykorzystując charakterystyczne sygnały grupy OMe oraz dwóch protonów w położeniu 4 i 6 obu 2-nitrozoanilin. We wszystkich przeprowadzonych reakcjach następowało podstawienie w przewadze grupy metoksylowej w położeniu *para*, przy czym preferencja ta nie zmienia się w widocznym stopniu w zależności od przewidywanej zdolności pary elektronowej atomu azotu do sprzęgania się z grupą nitrozową w badanym zakresie podstawników R. W ten sposób nie uzyskałam potwierdzenia hipotezy wyjaśniającej orientację podstawienia nukleofilowego w *N*-arylo-2-nitrozoanilinach. Nie oznacza to jednak odrzucenia tej hipotezy. Do dalszych badań wymagane byłoby jednak użycie zdecydowanie silniejszych grup elektronoakceptorowych ulokowanych bezpośrednio na aminowym atomie azotu, takich jak alkoksykarbonylowa, czy tosylowa (jak to było w przypadku pochodnej nitropirolu, Schemat 3.14). Tego typu związki nie były łatwo dostępne w czasie wykonywania niniejszej pracy.

****

Opisana w rozdziale 3.2. reakcja aromatycznego podstawienia nukleofilowego chlorowców w dostępnych *N*-arylo-2-nitrozoanilinach, przebiegająca wyjątkowo regioselektywnie i z dobrymi wydajnościami okazała się dodatkowym źródłem *N*-arylo-2-nitrozoanilin, trudnych do otrzymania bezpośrednio z nitroarenów i aryloamin.

N-arylo-2-nitrozoaniliny, uzyskane zarówno w bezpośredniej syntezie (rozdział 3.1) jak i w reakcji S_NAr (rozdział 3.2), w znacznej części posłużyły do badań nad ich reaktywnością w reakcji cyklizacji prowadzącej do pochodnych fenazyn, którym poświęcona jest dalsza część tej pracy.

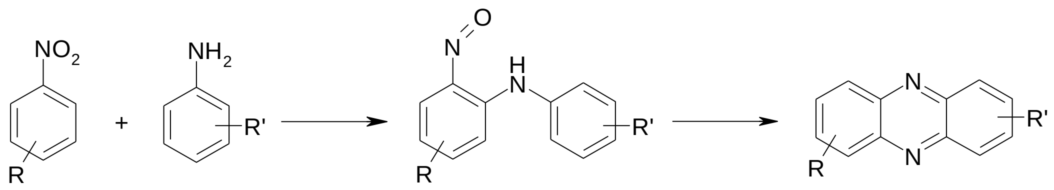
3.3. Wewnątrzcząsteczkowa cyklizacja *N*-arylo-2-nitrozoanilin do związków heterocyklicznych pochodnych fenazyny.

3.3.1. Przekształcenie *N*-arylo-2-nitrozoanilin w pochodne fenazyny w różnych warunkach.

N-arylo-2-nitrozoaniliny należą związków o potencjalnie znacznych możliwościach zastosowania w syntezie rozmaitych układów heterocyklicznych, co jednak w literaturze chemicznej znajduje znikome odzwierciedlenie. Przyczyną tego stanu rzeczy był do niedawna brak dogodnej, a tym bardziej w miarę ogólnej metody otrzymywania tych związków. Nieliczne wzmianki wspominały *N*-arylo-2-nitrozoaniliny raczej jako uboczne produkty badanych przemian[55,100,101,102] i nie mogły stanowić podstawy do stworzenia użytecznej metody syntezy. W zespole prof. Wróbla wykazano, że reakcja nitroarenów z anilinami w obecności nadmiaru *t*-BuOK w DMF lub THF, w niskiej temperaturze, prowadzi do *N*-arylo-2-nitrozoanilin, które mogą być izolowane z dobrymi wydajnościami.[1,2] Nitrozodiaryloaminy są na ogół stabilne, co pozwala je wykorzystać jako wygodne substraty do syntezy wielopierścieniowych związków heterocyklicznych,[3,4] a w szczególności pochodnych fenazyn, jako już nie hipotetyczne produkty pośrednie, jak w reakcji Wohla-Auego, ale jako realne substraty.

Wstępne badania cyklizacji *N*-arylo-2-nitrozoanilin do fenazyn pokazały, że reakcja ta może zachodzić w bardzo różnych warunkach. Powolna, nie katalizowana cyklizacja ma miejsce w wysokiej temperaturze, ale praktyczne znaczenie mogą mieć reakcje katalizowane zasadami, kwasami Brønsteda, Lewisa, oraz reagentami sililującymi. Najbardziej oczywista wydaje się cyklizacja w warunkach zasadowych. Wynika to z przebiegu reakcji Wohla-Auego, w której w dość ostrych warunkach ma miejsce cyklizacja przejściowych *N*-arylo-2-nitrozoanilin. Drastyczne warunki, w jakich prowadzona jest ta reakcja nie są jednak niezbędne do cyklizacji większości *N*-arylo-2-nitrozoanilin. 5-Chloro-*N*-(4-chlorofenylo)-2-nitrozoanilina **52** cyklizuje pod działaniem *tert*-butanolanu potasu w DMF w temperaturze pokojowej dając z niemal ilościową wydajnością mieszaninę 2,7-dichlorofenazyny **174** i jej 5-*N*-tlenku **175** w stosunku 4,5 : 1. Podobny wynik otrzymałam, gdy po reakcji 4-chloronitrobenzenu z 4-chloroaniliną i *tert*-butanolanem potasu w DMF w –60 ^{o}C bez wydzielania nitrozoaniliny **52** mieszaninę poreakcyjną, zawierającą nitrozoanilinę w postaci anionowej, ogrzałam do temperatury

pokojowej. I tym razem po reakcji wydzieliłam odpowiednią fenazynę i jej tlenek w stosunku 3,5 : 1.



52 R = 5-Cl, R' = 4-Cl

174 R = 2-Cl, R' = 7-Cl

175 = *N*-tlenek fenazyny **174**

Schemat 3.16 Dwuetapowa synteza feanzyn *via* *N*-arylo-2-nitrozoaniliny.

Powstawanie obok fenazyny jej *N*-tlenku, w różnych proporcjach, jest typowym wynikiem reakcji Wohla-Auego. Okazało się jednak, że i w wyjątkowo łagodnych warunkach dwustopniowej reakcji prowadzonej wobec *tert*-butanolanu potasu w DMF, cyklizacja nie jest selektywna, i procesy redoks, w wyniku których tworzą się *N*-tlenki fenazyn, odgrywają pewną rolę.

W kolejnych eksperymentach z użyciem wstępnie otrzymanej i wydzielonej nitrozoaniliny **52** starałam się wykluczyć, lub przynajmniej poznać, przyczynę powstawania ubocznie tlenku fenazyny. W tym celu kolejno zastosowałam następujące modyfikacje układu **52**/*t*-BuOK/DMF/t. pok.:

(a) monitorowanie reakcji w czasie i pomiar proporcji produktów

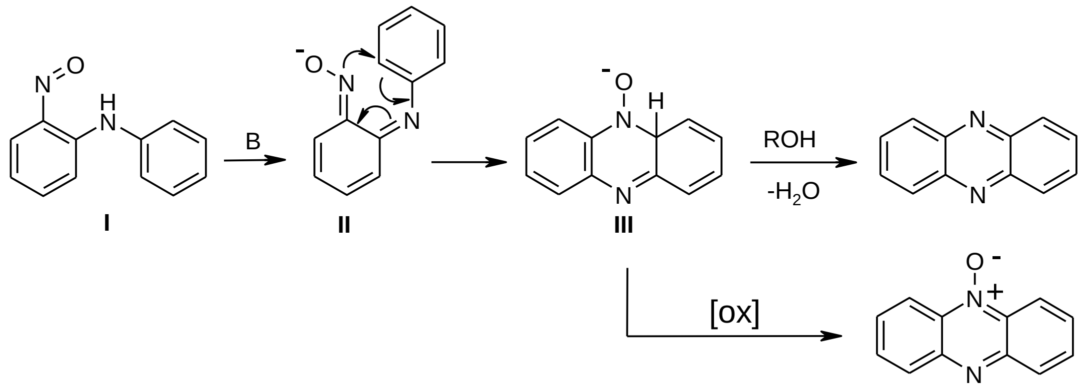
(b) dogłębne osunięcie powietrza ze środowiska reakcji

(c) przepuszczanie strumienia wysuszonego powietrza przez układ reakcyjny

(d) użycie dwu-, a następnie czterokrotnego niedomiaru (1/4 ekwiwalentu) zasady

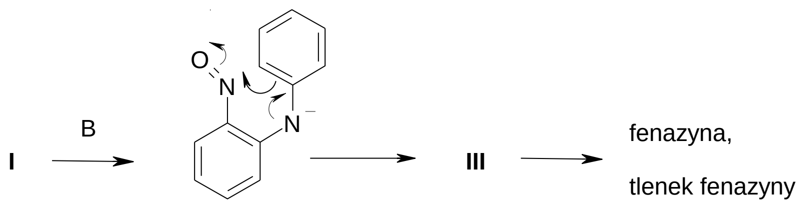
Eksperymenty te pokazały, że proporcja fenazyny do jej *N*-tlenku nie zmienia się w czasie przebiegu reakcji – czyli jego tworzenie nie jest reakcją następczą, nie zależy w istotnym stopniu od obecności tlenu z powietrza w środowisku reakcji, i nie jest zależna od stopnia zdeprotonowania wyjściowej nitrozoaniliny. Schemat 3.17 przedstawia proponowaną drogę cyklizacji *N*-arylo-2-nitrozoanilin w środowisku zasadowym, z uwzględnieniem także procesu powstawania *N*-tlenków fenazyn. Schemat ten różni się od podanego w literaturze[56] sposobu cyklizacji przejściowej nitrozoaniliny w warunkach reakcji Wohla-Auego. Według autorów tej pracy utworzenie pierścienia

heterocyklicznego następuje na drodze nukleofilowej addycji pozycji orto podstawnika *N*-arylowego do elektrofilowej grupy nitrozowej (Schemat 3.18).[56]



Schemat 3.17 Cyklizacja *N*-arylo-2-nitrozoaniliny do fenazyny w warunkach zasadowych.

Wydaje mi się jednak, że z racji wyjątkowo silnych elektronoakceptorowych własności grupy nitrozowej i jej zdolności do sprzęgania z donorami elektronów w pierścieniu, ujemny ładunek w anionie nitrozoaniliny skupiony jest na atomie tlenu tej grupy.



Schemat 3.18 Cyklizacja nitrozoaniliny według literatury.[56]

Obniża to jej własność jako akceptora nukleofila, jednocześnie zwiększa zdolność pary elektronowej atomu azotu do addycji nukleofilowej do pierścienia *N*-arylowego, z jednoczesnym przesunięciem elektronów π grupy iminowej, tak jak to jest przedstawione na Schemacie 3.17. I do tego schematu reakcji odwołuję się w dalszej części pracy.

W obliczu trudności w wyeliminowaniu ubocznego procesu tworzenia *N*-tlenków fenazyn w opisanych warunkach, należy uznać je za mało przydatne jako ogólny sposób cyklizacji *N*-arylo-2-nitrozoanilin.

Wnioskując z budowy *N*-arylo-2-nitrozoanilin, można się spodziewać ich znacznej kwasowości toteż reakcje przebiegające z udziałem ich anionów nie powinny wymagać bardzo silnych zasad. Stąd powstała koncepcja użycia do ich cyklizacji znacznie

słabszych zasad, takich jak węglan potasu lub cezu oraz amin. Węglan potasu w metanolu był układem reakcyjnym który z powodzeniem stosowałam w reakcji podstawienia nukleofilowego chlorowców jonem metanolanowym w nitrozoanilinach (rozdział 3.2). W pewnych przypadkach jednak tej pożądanej reakcji towarzyszyła cyklizacja nitrozoaniliny z utworzeniem fenazyny. Wynikła z tego faktu możliwość zastosowania takiego układu do syntezy pochodnych fenazyny, w szczególności z nitrozoanilin nie posiadających chlorowców w pozycjach aktywowanych na podstawienie nukleofilowe. Tabela 3.12 przedstawia wyniki prób cyklizacji w tym układzie niektórych nitrozoanilin, zarówno zawierających jak i nie zawierających aktywowanych chlorowców.

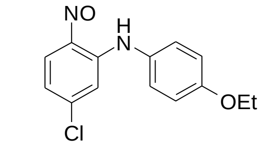
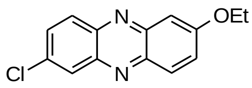
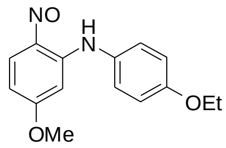
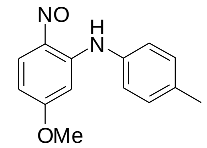
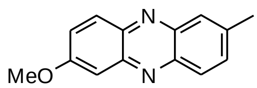
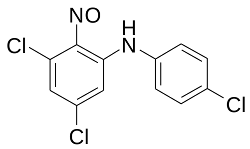
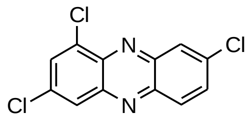
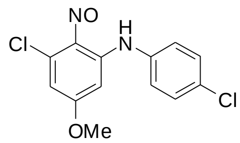
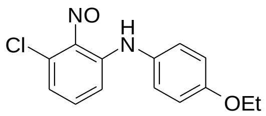
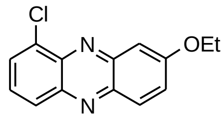
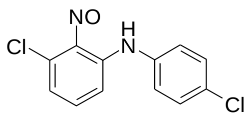
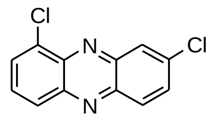
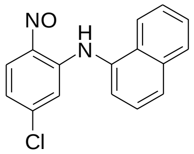
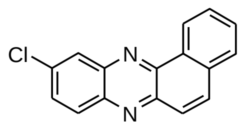
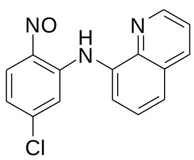
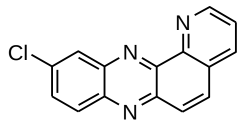
Podstawienie atomu chloru w pozycji *para* bardzo silnie aktywowanej w *N*-arylo-2-nitrozoanilinach poważnie konkuruje z cyklizacją. Spośród przedstawionych w tabeli jedynie te 5-chloronitrozoaniliny, w których biorący udział w cyklizacji pierścień *N*-arylowy należał do dwupierścieniowego układu naftalenu i chinoliny, cyklizowały na tyle szybko, że podstawienie chlorowca nie miało miejsca. Uboczne powstawanie tych fenazyn miało miejsce także w zasadowych warunkach ich otrzymywania z nitroarenu i odpowiedniej aryloaminy (rozdział 3.2) Przyczyny znacznej szybkości cyklizacji tych układów można upatrywać w niskiej energii aromatyzacji tych układów i związanej z tym większej krotności wiązania na którym budowany jest nowy pierścień heterocykliczny. Z drugiej strony, brak ubocznego procesu podstawienia atomu chloru obserwowałam w przypadku cyklizacji 3-chloronitrozoanilin, co spowodowane jest wyraźnie mniejszą podatnością chlorowca w tym położeniu (*orto* do grupy nitrozowej) na nukleofilową wymianę. Zjawisko to zostało opisane i analizowane w rozdziale 3.2.

Konkurencyjnej reakcji podstawienia nie udało się obejść poprzez zamianę rozpuszczalnika na wyższy alkohol. W reakcjach 5-chloro-2-nitrozo-*N*-fenyloaniliny **51** prowadzonych wobec węglanu potasu lub cezu w etanolu i izopropanolu miejsce reakcji S_NAr zajęły procesy redoks, w wyniku których tworzyły się ubocznie (w EtOH) lub głównie (w *i*-PrOH) odpowiedni *N*-tlenek fenazyny oraz azo i azoksy związki będące produktami kondensacji częściowo zredukowanego substratu.

Próby zastosowania tych samych zasad w środowisku aprotonowym (MeCN, DMF) także nie doprowadziły do przełomu, zostały jednak przeze mnie zastosowane w szczególnych przypadkach. Podobnie jak inne przykłady reakcji w układzie K_2CO_3/MeOH, który sprawdza się w wielu reakcjach i zastosowany został w badaniach chemo- i

regioselektywności cyklizacji *N*-arylo-2-nitrozoanilin, opisane zostały w dalszej części rozdziału.

Tabela 3.12 Cyklizacja *N*-arylo-2-nitrozoanilin w układzie K_2CO_3/MeOH.

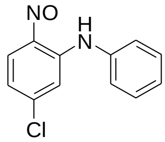
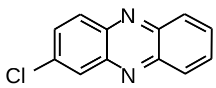
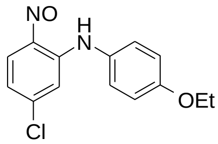
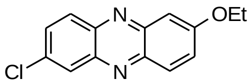
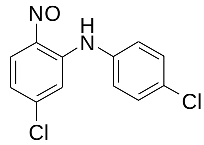
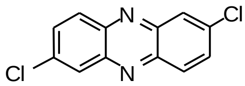
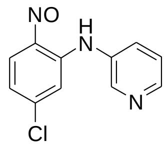
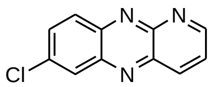
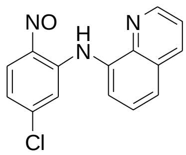
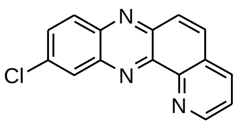
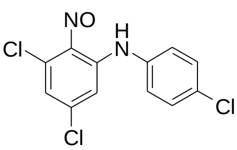
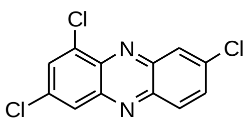
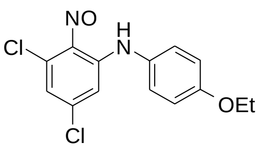
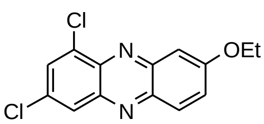
lp.	nitrozoanilina	nr	fenazyna	nr	W [a] (%)	inne produkty **nr**, wydajność [a]
1		**53**		**176**	39	 **83**, 34%
2		**82**		**177**	58	-
3		**132**		**178**	14	 **96**, 78%
4		**114**		**179**	56	-
5		**149**		**180**	84	-
6		**73**		**74**	67	-
7		**61**		**181**	78	-

[a] wydajność wydzielonych produktów

Wcześniejsze badania wykazały, że użycie protonowego kwasu, takiego jak kwas octowy a także czynników sililujących jest skutecznym sposobem nie-zasadowej cyklizacji odpowiednich nitrozoanilin. Pilotowa reakcja cyklizacji 5-chloro-*N*-(4-chlorofenylo)-2-nitrozoaniliny (**53**) w kwasie octowym w temperaturze wrzenia prowadząca do 2,7-dichlorofenazyny została opublikowana.[1] Wydajność reakcji była bardzo dobra i nie powstawały w niej produkty uboczne. Metodę tę zastosowałam do szeregu *N*-arylo-2-

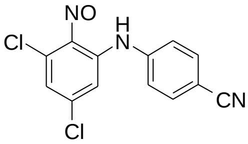
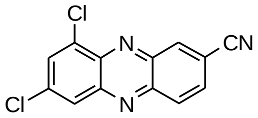
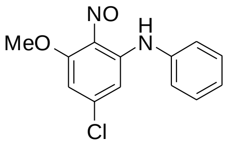
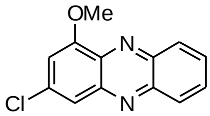
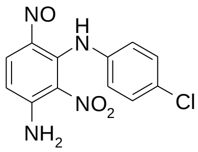
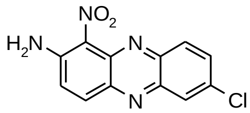
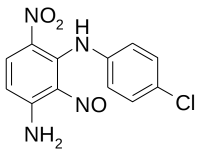
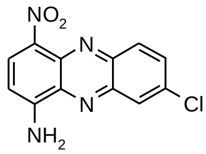
nitrozoanilin, w większości zawierających łatwo podstawialne w warunkach zasadowych atomy chloru. Wyniki zebrane w Tabeli 3.13 ilustrują zalety tego sposobu cyklizacji - wysokie na ogół wydajności i brak produktów ubocznych w postaci *N*-tlenków fenazyn czy azoksy związków. Procedura jest prosta, a produkty krystalizowały często bezpośrednio w trakcie chłodzenia mieszaniny poreakcyjnej lub po jej wylaniu do wody. Dwa ostatnie przykłady w Tabeli 3.13 mają szczególne znaczenie, gdyż ta niemal ilościowa cyklizacja dwóch izomerycznych nitrozoanilin **126** i **127** umożliwiła jednoznaczne przypisanie im struktury, co do której nie można było uzyskać pewności na podstawie ich danych spektralnych, o czym była mowa w rozdziale 3.1.1.5.

Tabela 3.13 Reakcje cyklizacji nitrozoanilin do fenazyn w kwasie octowym.

lp.	nitrozoanilina	**nr**	fenazyna	nr	wyd.% [a]	inne produkty
1		**51**		**183**	80	-
2		**53**		**176**	75	-
3		**52**		**174**	81[b]	-
4		**182**[c]		**75**	89	-
5		**61**		**181**	99	-
6		**138**		**178**	85	-
7		**128.1**		**185**	84	-

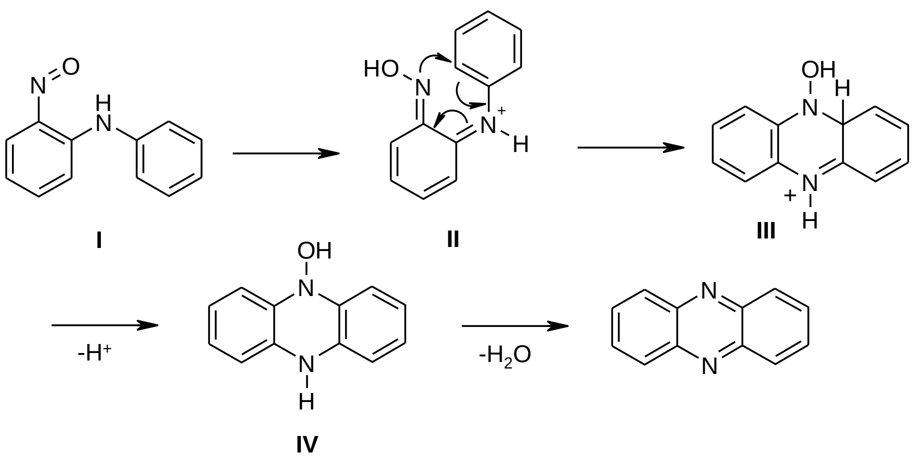
kontynuacja na następnej stronie

kontynuacja Tabeli 3.13

8		**59**		**186**	57	-
9		**60**		**187**	65	-
10		**126**		**188**	97	-
11		**127**		**189**	93	-

[a] wydajności wydzielonych produktów
[b] związek opisany w literaturze, ref 1
[c] surowy produkt reakcji 4-chloronitrobenzenu z 3-aminopirydyną (Tabela 3.2, pkt. 6)

Proponowana droga cyklizacji *N*-arylo-2-nitrozoanilin w warunkach kwaśnych przedstawiona jest na Schemacie 3.18.



Schemat 3.19 Cyklizacja *N*-arylo-2-nitrozoanilin do fenazyny w warunkach kwasowych.

Jest ona w znacznym stopniu podobna do reakcji w środowisku zasadowym. Protonowanie nitrozoaniliny na atomie tlenu powoduje utworzenie rodzaju kationu iminiowego, który silnie aktywuje pierścień *N*-arylowy na atak nukleofilowy azotu grupy nitrozowej. Pomimo, że nukleofilowość pary elektronowej tego atomu azotu jest w tej strukturze mniejsza, w porównaniu z anionem nitrozoaniliny obecnym w środowisku zasadowym, to elektrofilowość pozycji *orto* pierścienia *N*-arylowego - w skutek

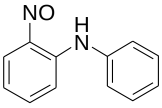
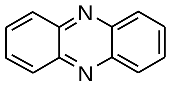
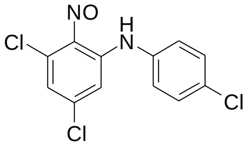
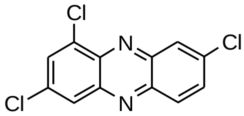
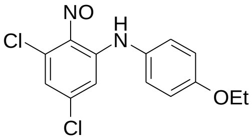
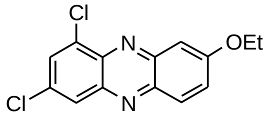
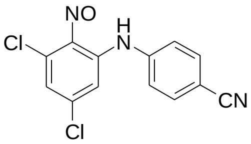
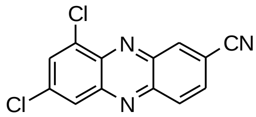
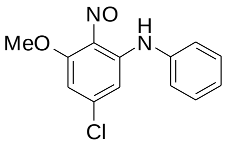
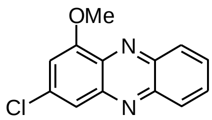
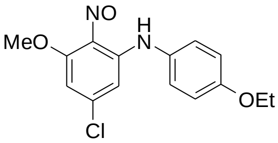
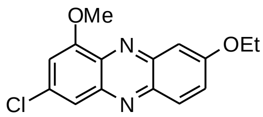
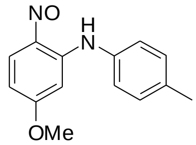
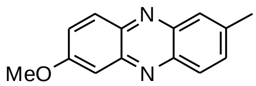
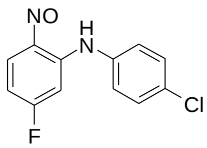
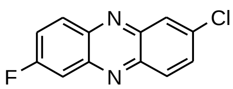
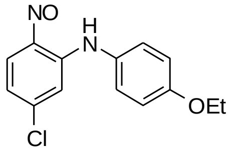
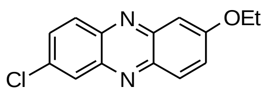
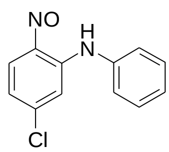
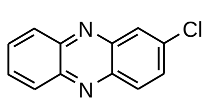
obecności ładunku dodatniego na atomie azotu - jest znacznie większa. Reakcję dopełnia nieodwracalna eliminacja cząsteczki wody przywracając pełną aromatyczność całemu układowi.

Pomimo bardzo dobrych wyników syntezy wielu fenazyn zebranych w Tabeli 3.13, zastosowane warunki tj. kwas octowy w temperaturze wrzenia, nie są odpowiednie dla cyklizacji niektórych nitrozoanilin. O ile atomy chloru w pierścieniu nitrozowym, jak to pokazałam na wielu przykładach, są odporne, bardziej aktywny fluor w pozycji *para* do grupy nitrozowej ulega jednak podstawieniu w warunkach kwaśnych resztą octanową, która w czasie wydzielania produktów ulega częściowej hydrolizie. W rezultacie, w przypadku fluoronitrozoanilin, mieszanina poreakcyjna jest wieloskładnikowa i reakcja ta nie ma praktycznego znaczenia. W dalszej części pracy przedstawiłam między innymi wyniki zastosowania kwasu octowego w badaniach chemo- i regioselektywności cyklizacji nitrozoanilin, gdzie ujawniły się dalsze wady i zalety tej metody.

Najbardziej obiecujące wstępne wyniki prób cyklizacji nitrozoanilin zostały uzyskane przy zastosowaniu *N*,*O*-bis(trimetylosililo)acetamidu (BSA) w rozpuszczalnikach aprotonowych. BSA jest znanym odczynnikiem sililującym nukleofilowe atomy tlenu i azotu, który znalazł także zastosowanie w syntezie heterocyklicznych związków azotowych, szczególnie w takich reakcjach, w których zakłada się mechanizm przewidujący przejściowe powstawanie związków nitrozowych.[48,103] BSA dodany w pięciokrotnym nadmiarze do roztworu *N*-arylo-2-nitrozoanilin w MeCN lub DMF w temperaturze pokojowej powoduje powstawanie pożądanych fenazyn z bardzo wysokimi wydajnościami (Tabela 3.14). Chociaż acetonitryl jest rozpuszczalnikiem bardzo wygodnym do prowadzenia i przerobu reakcji, w wielu przypadkach zmiana rozpuszczalnika na DMF spowodowała znaczne skrócenie czasu reakcji i wzrost wydajności. Niekiedy jednak, np. w przypadku metoksynitrozoaniliny **82** (Tabela 3.14, lp. 9) przez podniesienie temperatury reakcji w acetonitrylu uzyskać można prawie ilościową wydajność.

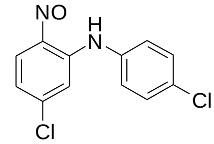
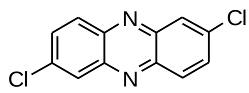
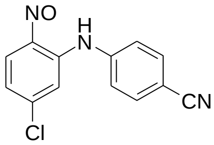
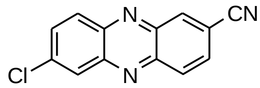
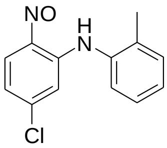
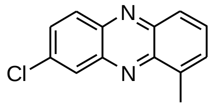
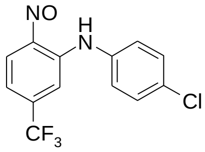
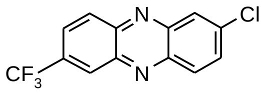
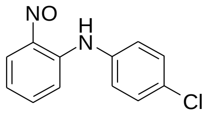
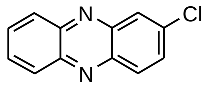
Reakcje w BSA prowadziły wyłącznie do odpowiednich fenazyn, w żadnym z przypadków nie obserwowałam powstawania *N*-tlenku fenazyny. Ważną zaletą użycia BSA do cyklizacji nitrozoanilin w porównaniu do kwasu octowego, był również fakt, że nie tylko chlor, ale także fluor w pierścieniu nitrozoarylowym był w pełni tolerowany (lp. 10, Tabela 3.14).

Tabela 3.14 Reakcje cyklizacji nitrozoanilin do fenazyn wobec BSA.

lp.	nitrozoanilina	nr	warunki reakcji [a]	fenazyna	nr	wydajność [b]
1		**190**	DMF		**191**	90
2 3		**132**	DMF MeCN		**178**	87 75
4 5		**128.1**	DMF MeCN		**185**	91 98
6		**59**	DMF		**186**	77
7		**60**	DMF		**187**	90
8		**134**	DMF		**193**	99
9		**82**	MeCN 60 ^{o}C		**177**	99
10		**194**	DMF		**195**	87
11 12		**53**	MeCN DMF		**176**	88 96
13		**51**	DMF		**183**	93

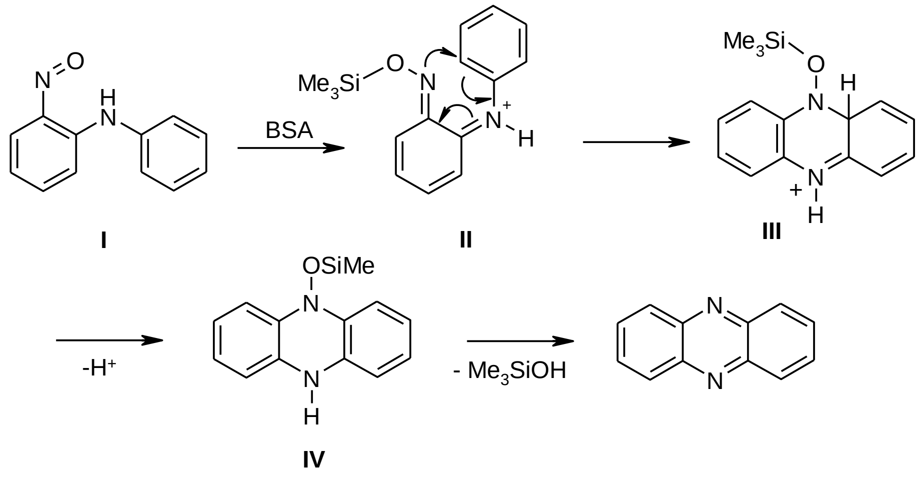
kontynuacja na nastepnej stronie

kontynuacja Tabeli 3.14

14 15		**52**	MeCN DMF		**174**	88 89
16 17		**67**	MeCN DMF		**196**	67 85
18		**198**	MeCN		**197**	93
19		**105**	DMF		**199**	82
20		**200**	MeCN		**183**	80

[a] O ile nie podano inaczej, reakcje prowadzono w temperaturze pokojowej.
[b] Wydajności produktów wydzielonych.

Na podstawie powyższych przykładów opisywany sposób otrzymywania fenazyn można uznać za najbardziej uniwersalny i wydajny. Mechanizm cyklizacji przebiegającej pod działaniem czynnika sililującego prawdopodobnie nie różni się znacznie od reakcji w obecności kwasu octowego. Zamiast protonowania atomu tlenu grupy nitrozowej ma miejsce jego sililowanie, tworzenie pierścienia heterocyklicznego przebiega podobnie, a aromatyzacja produktu następuje na drodze eliminacji cząsteczki silanolu (Schemat 3.20).



Schemat 3.20 Proponowany mechanizm powstawania fenazyny w obecności BSA.

3.3.2. Analiza szybkości cyklizacji *N*-arylo-2-nitrozoanilin.

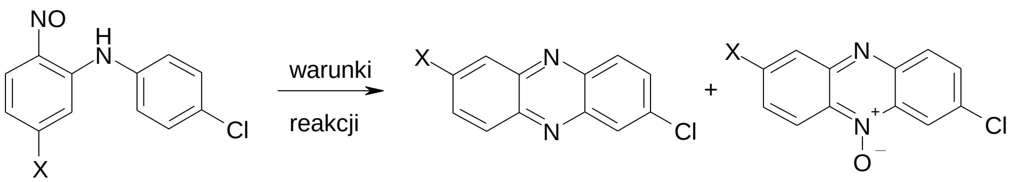
Chociaż zdecydowana większość przedstawionych reakcji cyklizacji nitrozoanilin zachodzi z dobrymi i bardzo dobrymi wydajnościami, w zależności od wyjściowego substratu wymagają one bardzo różnych okresów czasu do osiągnięcia pełnego przereagowania. Niewątpliwie szybkość cyklizacji jest powiązana z istotnymi elementami struktury nitrozoanilin, z których najważniejsze wydają się być elektronowe oddziaływania podstawników w obu pierścieniach, nitrozoarylowym i *N*-arylowym.

Dla porównania szybkości cyklizacji *N*-arylo-2-nitrozoanilin i sprawdzenia jaki wpływ wywierają na nią różne podstawniki, zestawiłam wyniki szeregu eksperymentów z użyciem nitrozoanilin zawierających w części nitrozowej i *N*-arylowej podstawniki zarówno elektronodonorwe jak i elektronoakceptorowe. Wszystkie reakcje prowadzone były w jednakowych warunkach stężeniowych i temperaturowych, w granicach zwykłej techniki laboratoryjnej. Zestawione czasy reakcji są orientacyjne, gdyż reprezentują czas prowadzenia procesu do momentu zaniku substratu, obserwowanego w mieszaninie reakcyjnej za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Podane w tabeli wydajności wydzielonych produktów pozwalają zorientować się co do rzeczywistego zaawansowania procesu. Ze względu na wszystkie ograniczenia tej metody, czasy poszczególnych reakcji mają wartość jedynie porównawczą, ale zważywszy na bardzo dużą ich rozpiętość zestawienie ich wydaje się być informatywne.

Tabela 3.15 przedstawia wpływ podstawników w pozycji 5 w pierścieniu nitrozowym, uszeregowanych zgodnie ze wzrastającym czasem reakcji w układzie BSA/DMF i K_2CO_3/DMF. Ten drugi układ reakcyjny, po raz pierwszy użyty w mojej pracy w tym miejscu, miał na celu zastosowanie katalizy zasadowej słabą zasadą w środowisku aprotonowym a nie hydroksylowym, w celu uniknięcia procesu podstawienia nukleofilowego, częstego w reakcjach prowadzonych wobec węglanu potasu w metanolu.

W kolumnie 4 i 5 zamieściłam stałe Hammeta podstawników X. Stała σ_m odzwierciedla oddziaływanie podstawnika X na pozycję zajmowaną przez grupę aryloaminową, czyli na elektronoakceptorową zdolność funkcji iminiowej lub iminowej, która aktywuje pierścień *N*-arylowy na nukleofilowa addycję. W reakcji katalizowanej zasadą podstawnik ten wpływa również w pewnym stopniu na kwasowość N-H nitrozoaniliny. Stała σ_p^+ lub σ_p (jeśli ta pierwsza nie była dostępna), reprezentuje oddziaływanie podstawnika na grupę nitrozową i wydawać się może, że jej efekt powinien być decydujący.

Tabela 3.15 Wpływ podstawnika X w pozycji 5 na szybkość cyklizacji *N*-arylo-2-nitrozo-5-X-anilin z BSA i K_2CO_3 w DMF.



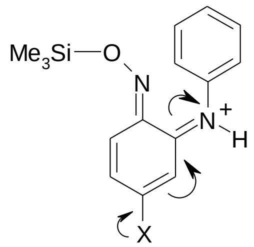
F **TF**

lp.	nitrozoanilina				BSA/DMF		K_2CO_3/DMF	
	nr	X	σ_m	σ_p^+ (σ_p)	czas, h	**F**, %[a]	czas, h	**F**, %[a] ; **TF**, %[a]
1	**105**	CF_3	0,43	0,54	1,5	**199**, 82	1	**199**, 70 ; **203**, 20
2	**200**	H	0	0	23	**183**, 90	2,5	**183**, 38 ; **204**, 62
3	**52**	Cl	0,37	0,23	48	**174**, 89	3,5	**174**, 30 ; **175**, 42
4	**194**	F	0,34	-0,07	48	**195**, 87	3,5	**195**, 52 ; **205**, 2[b]
5	**80**	OMe	0,12	-0,78	672	**202**, 92	22	**202**, 71 ; **206**, 9
6	**201**	NHMe	0	-0.8	672	- 0	384	- 0 - 0

[a] Wydajności produktów wydzielonych
[b] Produkt zidentyfikowany na podstawie widm MS niskiej i wysokiej rozdzielczości

Stałe Hammeta w tym zestawieniu pełnią rolę jedynie pomocniczą, gdyż zależność szybkości cyklizacji w układzie BSA/DMF od charakteru grupy w położeniu 5 jest ewidentna. Pomimo raczej niewielkiej liczby dostępnych podstawników X ogólny trend, wyznaczony przez skrajne z nich, jest taki, że sprzyjają reakcji podstawniki elektronoakceptorowe, podczas gdy elektronodonorowe, szczególnie dysponujące efektem +M silnie ją hamują. W skrajnym przypadku grupy aminowej (X), reakcja nie zachodzi w ogóle. Efekt ten świadczy o tym, że z pewnością nie pierwszy etap reakcji, tj. sililowanie nitrozoaniliny jest etapem istotnym kinetycznie, gdyż wzrost gęstości elektronowej na atomie tlenu grupy nitrozowej sprzyjałby tej reakcji. Kluczowym może więc być stadium nukleofilowej addycji pary elektronowej grupy nitrozowej na pozycję *orto* pierścienia *N*-arylowego w sililowanej nitrozoaniline. Na schemacie mechanistycznym reakcji (Schemat 3.20) struktura ta (**II**) posiada grupę iminiową, która aktywuje ten pierścień. Można zauważyć, że jest ona w położeniu umożliwiającym silne sprzężenie z donorem pary elektronowej podstawnika X. Sprzężenie to, o ile ma miejsce, może w znacznym stopniu osłabić aktywujące działanie tej grupy i utrudnić tym samym

tworzenie pierścienia heterocyklicznego. Pomimo, iż grupa iminiowa znajduje się w pozycji *meta* względem podstawnika X, siłę tego oddziaływania najlepiej oddaje stała σ_p^+ ze względu na bezpośrednie sprzężenie (Rysunek 3.2).



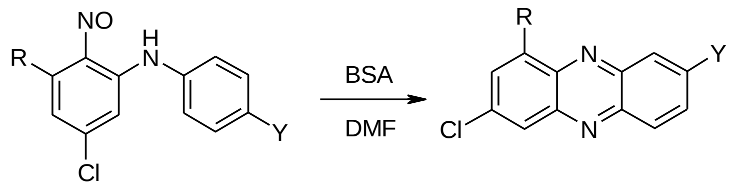
Rysunek 3.2 Oddziaływanie podstawnika 5-X na iminiowy atom azotu.

Monotoniczna zależność szybkości cyklizacji od elektronowego charakteru podstawnika X przedstawiona w Tabeli 3.15 zakłócona jest tylko w jednym przypadku, gdy X = H. Niepodstawiona nitrozoanilina cyklizuje jak się wydaje szybciej, niż np. chloropochodna. Takie odchylenia trzeba jednak złożyć na karb metody zastosowanej do oceny czasu reakcji, która w sytuacji niewielkich różnic w szybkości reakcji i pewnej arbitralności w określeniu momentu ich zakończenia, może prowadzić do obserwowanych rozbieżności.

Analiza wyników uzyskanych w układzie zasadowym K_2CO_3/DMF nie jest prosta. Ogólny trend szybkości reakcji jest podobny, jednak przebieg reakcji jest co najmniej dwukierunkowy, a wydajności nie w każdym przypadku zadowalające. Powstawanie obok fenazyn także ich tlenków komplikuje mechanizm, chociaż można sądzić, że drogi prowadzące do obu produktów mają wspólny pośredni produkt, na Schemacie 3.17 oznaczony numerem **III**. W takim przypadku wpływ elektronowy podstawnika X można interpretować podobnie jak w reakcji biegnącej pod działaniem BSA tj. jako oddziaływanie głównie na grupę iminową struktury II na Schemacie 3.20 i decydujące o szybkości reakcji wyrażonej czasem konwersji nitrozoaniliny i powstawania sumarycznie obu produktów, których dystrybucja zależna jest od innych czynników.

Wpływ różnego typu podstawników w pierścieniu *N*-arylowym na szybkość cyklizacji nitrozoanilin badałam wyłącznie w reakcjach prowadzonych wobec BSA w DMF. W Tabeli 3.16 zebrałam w dwóch grupach wyniki reakcji nitrozoanilin podstawionych w pozycji 5 atomem chloru oraz niepodstawionych w pierścieniu nitrozoarylowym. Część *N*-arylowa natomiast posiadała w pozycji 4 (*para* względem atomu azotu) podstawniki Y o różnym charakterze.

Tabela 3.16 Wpływ podstawników Y w części *N*-arylowej na szybkość cyklizacji nitrozoanilin wobec BSA w DMF.



lp.	nitrozo-anilina	R	Y	σ_m	σ_p	pK_a NH$_2$Ar	czas reakcji, h[a]	fenazyna	
								nr	wydajność (%)[b]
1	**128.1**	Cl	OEt	0,12	-0,27	32,6	2,5	**185**	91
2	**132**	Cl	Cl	0,37	0,23	29,4	21	**178**	87
3	**58**	Cl	CN	0,56	0,66	25,3	384	**186**	77
4	**207**	H	NMe$_2$	-0,15	-0,86	36	0,5	**208**	90
5	**53**	H	OEt	0,12	-0,27	32,6	2,5	**176**	96
6	**52**	H	Cl	0,37	0,23	29,4	48	**174**	89
7	**51**	H	H	0	0	30,6	168	**183**	93
8	**67**	H	CN	0,56	0,66	25,3	360	**196**	85

[a] Czas reakcji do zaniku substratów (TLC)
[b] Wydajność wydzielonych produktów

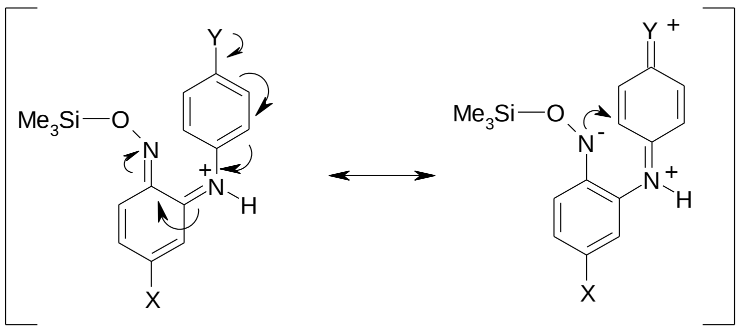
W zestawieniu oprócz stałych Hammeta σ_m i σ_p, reprezentujących odpowiednio wpływ podstawnika na centrum cyklizacji oraz na atom azotu biorący udział w aktywacji pierścienia, zamieściłam dodatkowo wartości pK_a anilin, które mogą być miarą wpływu podstawnika Y na nukleofilowość (właściwie na zasadowość) pary elektronowej tego atomu azotu.

W przeciwieństwie do wyników zebranych w Tabeli 3.15 obserwujemy tutaj odwrotny wpływ podstawników. W części anilinowej podstawniki o charakterze elektrono-donorowym znacznie przyspieszają cyklizację (lp. 1, 4 i 5) w porównaniu z podstawnikami ektronoakceptorowymi (np. lp. 3 i 8). Typowy jest przykład grupy metoksylowej, która w pierścieniu nitrozowym spowalnia cyklizację (lp. 5, Tabela 3.15), zaś grupa etoksylowa w pierścieniu anilinowym nitrozoanilin przyspiesza cyklizację (lp.

1 i 5, Tabela 3.16). Warto również zauważyć, że w przypadku cyklizacji nitrozoaniliny zawierającej podstawnik aminowy w części anilinowej otrzymałam odpowiednią fenazynę w krótkim czasie i z 90% wydajnością (lp. 4, Tabela 3.16), w przeciwieństwie do nitrozoaniliny zawierającej również podstawnik aminowy, ale w części nitrozowej, taka nitrozoanilina w badanych warunkach reakcji w ogóle nie cyklizowała (lp. 6, Tabela 3.15).

Obserwowany efekt podstawnika Y wydaje się zaskakujący, zważywszy że kluczowy etap cyklizacji ma charakter nukleofilowej addycji do pierścienia w którym Y się znajduje. Być może jednak specyficzna struktura produktu przejściowego **II** (Schemat 3.20), w którym oba reagenty - nukleofilowy i elektrofilowy – stanowią części tej samej cząsteczki, w dodatku w układzie umożliwiającym ich wzajemne silne sprzężenie, może tłumaczyć ten efekt (Rysunek 3.3).

Sprzężenie pary elektronowej podstawnika Y pozwala na aromatyzację pierścienia nitrozowego i wzbogacenie w ładunek ujemny atomu azotu (w pozycji 2) zwiększając jego nukleofilowość w addycji do zubożonego w elektrony chinoidowego pierścienia *N*-arylowego. Jak to było pokazane na Rysunku 3.2, donorowe własności podstawnika 5-X skutkują odmiennie, dezaktywując grupę iminiową nie zwiększają nukleofilowego potencjału grupy nitrozowej i stąd przeciwny efekt np. podstawnika aminowego w obu pozycjach.

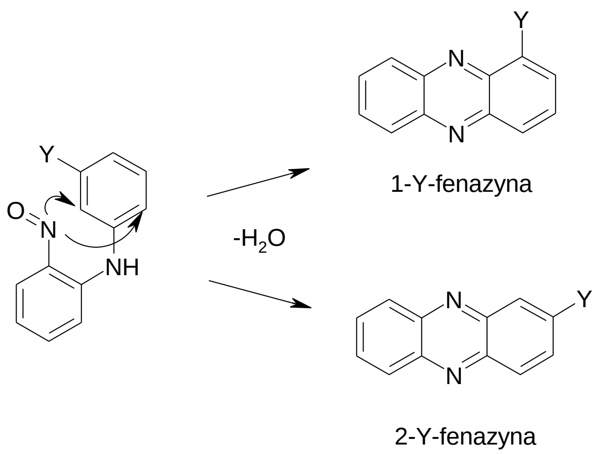


Rysunek 3.3 Efekt sprzężenia donorowego podstawnika Y z iminiowym atomem azotu.

3.3.3. Regioselektywności cyklizacji *N*-(3-Y-arylo)-2-nitrozoanilin.

Kolejnym zagadnieniem, związanym z przekształceniem *N*-arylo-2-nitrozoanilin w fenazyny, była regioselektywność cyklizacji tych związków posiadających w pierścieniu

N-arylowym podstawnik Y w pozycji *meta* do grupy aminowej. W takim substracie cyklizacja następować może w dwóch kierunkach dając w rezultacie 1-Y fenazynę, 2-Y feanzynę lub oczywiście mieszaninę obu produktów (Schemat 3.21). Eksperymenty, które przeprowadziłam miały na celu zbadanie wpływu podstawnika Y na preferowany kierunek cyklizacji i możliwość uzyskania znaczącej selektywności reakcji prowadzonej w warunkach, które wcześniej przetestowałam tj. AcOH w temperaturze wrzenia, K_2CO_3/MeOH i BSA/DMF. Wyniki zamieściłam w Tabeli 3.17.



Schemat 3.21 Drogi cyklizacji *N*-(3-Y-arylo)-2-nitrozoanilin.

Tabela 3.17. Cyklizacja *N*-(3-Y-arylo)-2-nitrozoanilin w różnych warunkach.

lp.	nitrozoanilina		fenazyna **nr**, **nr**	1-Y **:** 2-Y [a]		
	Y	nr	1-Y, 2-Y	AcOH/t.wrz.	K_2CO_3/MeOH	BSA/DMF
1	CH_3	**90**	**210, 211**	50 : 50	79 : 21	18 : 82
2	OMe	**91**	**212, 213**	2 : 98	64 : 36	20 : 80
3	Cl	**103**	**214, 183**	48 : 52	71 : 29	16 : 84
4	F	**89**	**215, 216**	21 : 79	79 : 21	40 : 60
5	CN	**209**	**217, 218**	41 : 59	72 : 28	13 : 65

[a] – proporcja produktów wyznaczona za pomocą chromatografii gazowej.

Jak można zauważyć, w przypadku cyklizacji prowadzonej w kwasie octowym dla podstawnika Y = CH_3, Cl i CN nie obserwuje się praktycznie żadnej regioselektywności, otrzymywałam mieszaninę obu fenazyn 1-Y i 2-Y bez zdecydowanej przewagi jednej z nich. Dla Y = F otrzymałam w przewadze (4 : 1) produkt cyklizacji w pozycję 2', natomiast z nitrozoaniliny z podstawnikiem 3'-metoksylowym powstała w tych samych warunkach praktycznie tylko 2-metoksyfenazyna. I ta ostatnia reakcja jako jedyna posiada walor praktyczny.

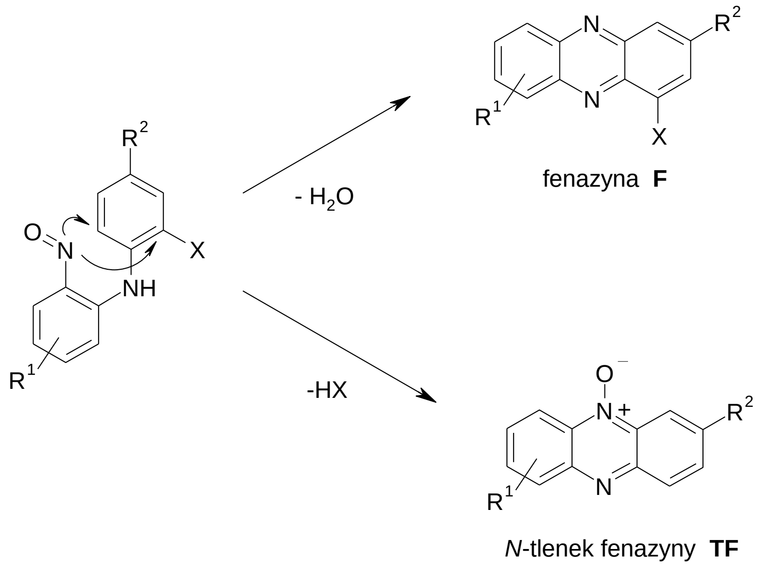
Dość ciekawie przedstawiają się wyniki reakcji prowadzonej w dwóch pozostałych układach. Zasadowa cyklizacja wybranych substratów w warunkach protonowych (K_2CO_3/MeOH) w każdym z przypadków dała w przewadze 1-podstawioną fenazynę. W warunach BSA/DMF w znacznej przewadze powstawała 2-podstawiona fenazyna. Dla żadnej spośród badanych *N*-arylo-2-nitrozoanilin, oprócz pochodnej 3'-metoksylowej, nie udało się znaleźć warunków, które pozwoliłyby uzyskać wysoką regioselektywność.

Pod względem oddziaływań elektronowych obie pozycje 3'-podstawionej *N*-arylo-2-nitrozoaniliny konkurujące ze sobą w reakcji cyklizacji, znajdują się w podobnym położeniu, *orto* i *para* względem podstawnika Y. Mezomeryczne efekty przenoszone przez pierścień są więc porównywalne, indukcyjne są silniejsze w pozycji 2' (*orto* względem Y). Otrzymane wyniki wskazują jednak na niewielkie zróżnicowanie proporcji izomerycznych produktów w zależności od Y w ramach tego samego układu reakcyjnego. Pomiędzy nimi natomiast różnice są widoczne, lecz trudne do interpretacji.

3.3.4. Badanie chemoselektywności w reakcji cyklizacji *2'*-podstawionych *N*-arylo-2-nitrozoanilin.

Jednym z istotnych problemów w syntezie fenazyn metodą Wohla-Auego jest silna tendencja do podstawienia grup nukleofugowych obecnych w pozycji *orto* użytej aniliny podczas etapu cyklizacji przejściowej *N*-arylo-2-nitrozoaniliny.[58c,e] W wyniku tego procesu, konkurencyjnego do podstawienia *orto* wodoru prowadzącego do pochodnych 1-podstawionej fenazyny, powstaje *N*-tlenek fenazyny pozbawiony podstawnika w pozycji 1 (Schemat 3.23). Ten sam problem wystepuje w reduktywnej metodzie syntezy fenazyn z 2-nitrodiaryloamin, powstają tam dwie fenazyny, gdyż *N*-tlenek ulega redukcji.[76] Występowanie tego niepożądanego procesu stwierdziłam przy próbie syntezy 1-metoksyfenazyny w reakcji cyklizacji *N*-(2-metoksyfenylo)-2-nitrozoaniliny w różnych

warunkach reakcyjnych, które doprowadziły do powstania mieszaniny 1-metoksyfenazyny i niepodstawionego tlenku fenazyny. Udział tego drugiego w mieszaninie produktów okazał się zależny od warunków reakcji, dlatego kontynuowałam badania tego tematu w celu znalezienia optymalnych warunków dla przebiegu reakcji w sposób chemoselektywny.



Schemat 3.23 Dwukierunkowa cyklizacja *N*-(2-X-fenylo)-2-nitrozoanilin.

Nitrozoaniliny, utworzone uprzednio w reakcji aryloamin z nitroarenami w obecności *t*-BuOK w niskiej temperaturze (rozdział 3.1), poddałam cyklizacji w wybranych modelowych warunkach: ogrzewanie w AcOH w temperaturze wrzenia, reakcja z węglanem potasu w metanolu i reakcja z BSA w DMF w temperaturze pokojowej.

Wybrane do badań nitrozoaniliny zawierały potencjalną grupę opuszczającą X w pozycji *orto* w pierścieniu *N*-arylowym, możliwe były zatem obie drogi cyklizacji. Podczas cyklizacji przez podstawienie atomu wodoru w pozycji *orto* powstawały odpowiednie fenazyny (**F**) z podstawnikiem X w pozycji 1, natomiast podstawienie grupy opuszczającej prowadziło do *N*-tleneku fenazyny (**TF**) bez podstawnika X (Tabela 3.18). Co istotne, w żadnych warunkach nie obserwowałam powstawania ani *N*-tlenku fenazyny posiadającego podstawnik X, ani fenazyny bez podstawnika X. Produkty takie tworzyć się mogą w warunkach reakcji Wohla-Auego aryloamin z nitroarenami w ubocznych procesach utleniania przejściowych produktów na etapie cyklizacji, bądź redukcji utworzonego pierwotnie *N*-tlenku.

Tabela 3.18 Cyklizacja *N*-(2-X-fenylo)-2-nitrozoanilin wg Schematu 3.23.

lp.	nitrozoanilina				**F**, **TF**	wydajność **F** : **TF** % [a]				
	R^1	R^2	X	nr	**nr**, **nr**	AcOH t. wrz.	BSA DMF	K_2CO_3 MeOH	K_2CO_3 DMF	DBU DMF
1	5-Cl	H	F	**219**	**220, 226**	0 : 95	0 : 96	0 : 95	-	-
2	H	H	Cl	**88**	**214, 223**	43 : 21	96 : 0	48 : 30	20 : 62	16 : 82
3	H	H	Br	**87**	**224, 223**	35 : 20	91 : 0	49 : 36	-	-
4	H	H	OMe	**225**	**212, 223**	46 : 30	40 : 19	10 : 43	0 : 56	0 : 51
5	5-Cl	H	Cl	**54**	**180, 226**	26 : 10	88 : 0	20 : 13 [b]	-	-
6	5-OMe	H	Cl	**85**	**227, 228**	11 : 13	64 : 3	49 : 32	8 : 87	7 : 64
7	5-Cl	Cl	Cl	**56**	**178, 175**	72 : 0	89 : 0	28 : 21 [c]	-	-
8	3-Cl	H	Cl	**112**	**229, 230**	43 : 0 [d]	72 : 0	50 : 0 [d]	-	-

[a] - wydajność wyizolowanego produktu
[b] - dodatkowo powstał produkt podstawienia 5-Cl w nitrozoanilinie jonem metoksylowym (**85**, 65 %)
[c] - dodatkowo powstał produkt podstawienia 5-Cl w nitrozoanilinie jonem metoksylowym (**231**, 34%)
[d] - *N*-tlenek fenazyny **230** nie został wydzielony, powstało kilka niezidentyfikowanych produktów.

W badanej reakcji cyklizacji nitrozoanilin, w przeciwieństwie do warunków reakcji Wohla-Auego, nie ma obecnych ani utleniających (nitroarenu) nie redukujących (aryloamina) reagentów. Ponadto, reakcja ta jest prowadzona w znacznie łagodniejszych warunkach.

Oprócz trzech podstawowych układów reakcyjnych trzy spośród nitrozoanilin (**88, 85, 225**) poddałam cyklizacji w zmodyfikowanych układach zasadowych z zastosowaniem różnych zasad w nie hydroxylowym rozpuszczalniku aprotonowym (DMF).

Wyniki zamieszczone w Tabeli **3.18**, pozwalają dokonać kilku obserwacji:

- łatwość podstawienia grupy opuszczającej obserwowana w klasycznej reakcji S_NAr okazuje się być istotna także w badanej konkurencji podstawienia H w stosunku do X, decydującej o kierunku cyklizacji. Gdy X = F niezależnie od warunków reakcji podstawieniu ulega wyłącznie fluor z utworzeniem tlenku fenazyny.
- w przypadku większości wyjściowych nitrozoanilin zarówno kwasowe jak i zasadowe warunki nie pozwalają na selektywne tworzenie produktów, dając w

rezultacie mieszaninę **F** i **TF** z umiarkowaną wydajnością ze względu na pewne procesy uboczne,

- odczynnik sililujący (BSA) w DMF wyjątkowo sprzyja podstawieniu wodoru. W konsekwencji, za wyjątkiem substratów z X = F lub OMe, odpowiednie fenazyny powstają selektywnie z wysoką wydajnością.

Wyniki te wskazują, że kontrolowanie kierunku reakcji przez wybór odpowiednich warunków reakcji jest w znacznym stopniu możliwe. Kilka aspektów badanej reakcji wymaga jednak szerszego omówienia.

Prowadzenie reakcji w zasadowym układzie K_2CO_3/MeOH stwarza pewne komplikacje w przypadkach, gdy wyjściowa nitrozoanilina posiada w położeniu 5 (*para* w stosunku do grupy nitrozowej) chlorowiec. Jak to opisałam w rozdziale 3.2 grupy nukleofugowe w tej pozycji są szczególnie podatne na podstawienie nukleofilami takimi jak aminy i proste alkohole. W rezultacie, w reakcji badanych nitrozoanilin wobec K_2CO_3 w metanolu przebiegają równolegle trzy procesy, tj. cyklizacja do fenazyny, cyklizacja do tlenku fenazyny i podstawienie chlorowca jonem metoksylanowym (Tabela 3.18, lp. 5 i 7). Po wprowadzeniu do cząsteczki nitrozoaniliny podstawnika OMe staje się ona znacznie mniej reaktywna i ulega cyklizacji stosunkowo wolno (rozdział 3.5). Jedynie cycklizacja 2'-fluoropochodnej **219** prowadząca do tlenku fenazyny (Tabela 3.18, lp. 1) jest na tyle szybka, że podstawienie chloru w pozycji 5 nie następuje w zauważalnym stopniu.

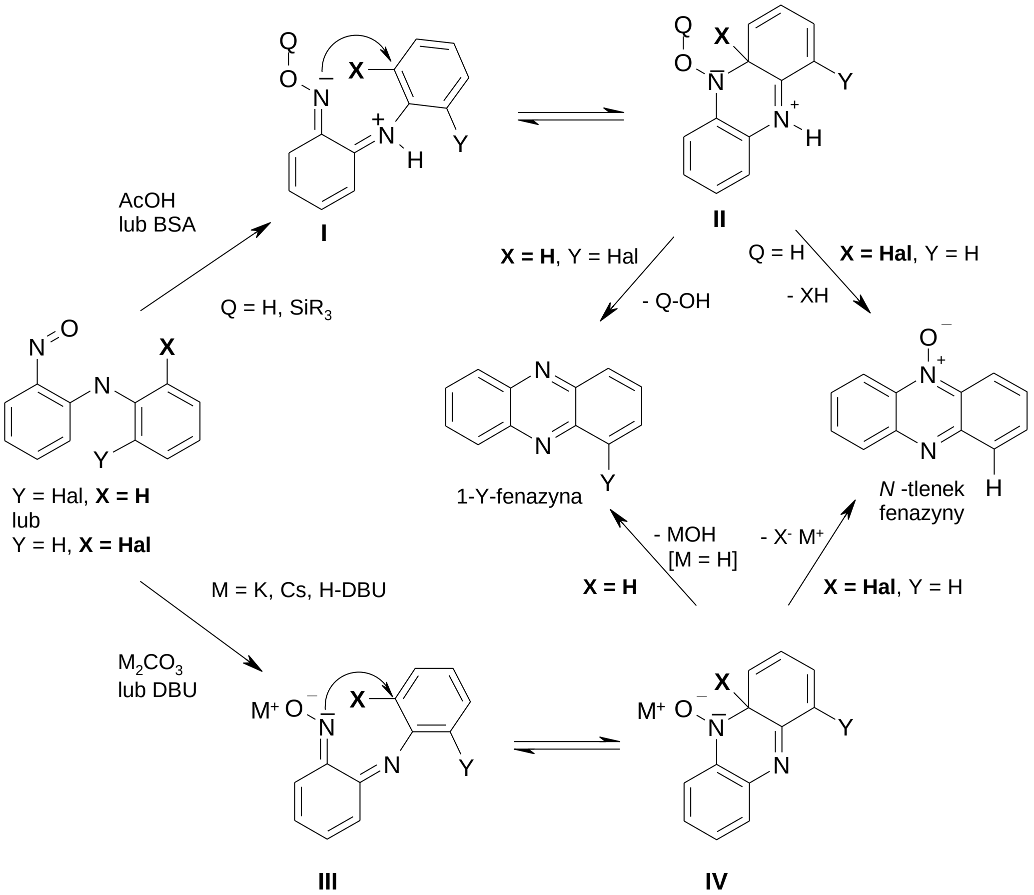
Niespodziewany okazał się przebieg reakcji nitrozoaniliny zawierającej w pozycji *orto* podstawnik metoksylowy X = OMe (Tabela 3.18, lp. 4). Grupa OMe nie należy do najaktywniejszych nukleofugów w klasycznej reakcji S_NAr, tymczasem cyklizacja w warunkach zasadowych w metanolu przebiega głównie w kierunku *N*-tlenku, a w rozpuszczalniku aprotonowym tj. DMF niezależnie od użytej zasady (K_2CO_3, Cs_2CO_3 lub DBU) tlenek fenazyny jest jej wyłącznym produktem. Warto zauważyć, że także w przypadku innych nitrozoanilin (Tabela 3.18, lp. 2 i 6), gdy grupą X jest chlor, przy przejściu z metanolu do DMF obserwuje się znaczny wzrost udziału cyklizacji w kierunku *N*-tlenku. Wydaje się, że środowisko reakcji ma silniejszy wpływ na szybkość podstawienia wodoru, które wiąże się z eliminacją związanej pierwotnie z atomem azotu tlenowej grupy w postaci cząsteczki wody lub - co znacznie trudniejsze - wodorotlenku litowca. Proces ten może być znacznie spowolniony w sytuacji braku łatwo dostępnego donora protonów i dodatkowo słabej solwatacji anionów w DMF. Rozumowanie to zakłada odwracalny charakter alternatywnych procesów wewnątrzcząsteczkowej addycji

atomu azotu grupy nitrozowej do pierścienia *N*-arylowego, a przynajmniej jednego z nich tj. addycji do niepodstawionej pozycji *orto* (Schemat 3.24).

Takie rozumienie zasadowego procesu cyklizacji upodabnia go do znanej z prac nad reakcją ZPW (VNS) konkurencji podstawienia wodoru z podstawieniem chlorowca znajdującego się w aktywowanej pozycji tej samej cząsteczki nitroarenu.[8] W warunkach tzw. kontroli kinetycznej, gdy addycja nukleofila do niepodstawionej pozycji nitroarenu jest nieodwracalna z powodu szybkiej, następczej eliminacji halogenowodoru, zdecydowanie przeważa podstawienie wodoru (ZPW). W sytuacji spowolnionej eliminacji, np. spowodowanej małym stężeniem zasady lub słabą jej mocą, dominować może podstawienie chlorowca (S_NAr). W istocie, cyklizację *N*-arylo-2-nitrozoanilin prowadzącą pod wpływem zasady do układu fenazyny można uważać za specyficzny wariant reakcji ZPW w której azotowy nukleofil - para elektronowa atomu azotu naładowanej ujemnie grupy nitrozowej - przyłącza się do niepodstawionej pozycji pierścienia aromatycznego, aktywowanej układem iminowym (Schemat 3.17, struktura **II**). Z utworzonego analogu adduktu σ następuje eliminacja cząsteczki $HO^- M^+$, lub HOH (po protonowaniu), a więc pomimo, że podstawieniu ulega atom wodoru, faktycznie odchodzącą grupą jest ta związana pierwotnie z atakującym nukleofilem. Wydaje się zatem, że i w przypadku tej reakcji rodzaj, moc i stężenie zasady mogą mieć znaczący wpływ na chemoselektywność cyklizacji. Wyniki zebrane w Tabeli **3.18** nie pozwalają na jednoznaczną ocenę słuszności tej hipotezy. Dodatkowo podjęte eksperymenty polegały na zbadaniu wpływu stężenia i mocy zasady na proporcję produktów, tj 1-chlorofenazyny (**214**) i tlenku fenazyny (**223**), w modelowej reakcji zasadowej cyklizacji *N*-(2-chlorofenylo)-2-nitrozoaniliny (**88**). Reakcję w metanolu przeprowadziłam z użyciem 5 ekwiwalentów kolejno K_2CO_3, Cs_2CO_3 i *t*-BuOK. Aktywną zasadą we wszystkich tych przypadkach była sprzężona zasada rozpuszczalnika, czyli anion metanolanowy, jednak użycie jako przeciwjonu cezu w miejsce potasu sprawia, że jest on silniejszą zasadą, natomiast zastosowanie rozpuszczalnego *tert*-butanolanu zagwarantowało stężenie metanolanu na najwyższym możliwym poziomie. Do reakcji w aprotonowym DMF zastosowałam jako zasadę DBU w stężeniu 0,086 mol/l i pięciokrotnie większym, czyli 0,43 mol/l. Wszystkie inne warunki reakcji były stałe, a proporcję produktów wyznaczyłam na podstawie powierzchni charakterystycznych dla obu związków sygnałów w widmach ^1H NMR surowych mieszanin poreakcyjnych. Poszukiwanej zależność nie udało się jednak zaobserwować, w granicach błędu proporcja **214/223** była

identyczna w danym rozpuszczalniku i wyniosła 2,0 w metanolu i 0,5 w DMF. Rezultat ten pokazuje, że w zastosowanym zakresie ztężeń i mocy zasady, a więc w warunkach o praktycznym znaczeniu w syntezie, reakcja w obu układach znajduje się poza kontrolą. Wnioski mechanistyczne możliwe byłyby po zastosowaniu znacznie szerszego zakresu zasadowości obu układów.

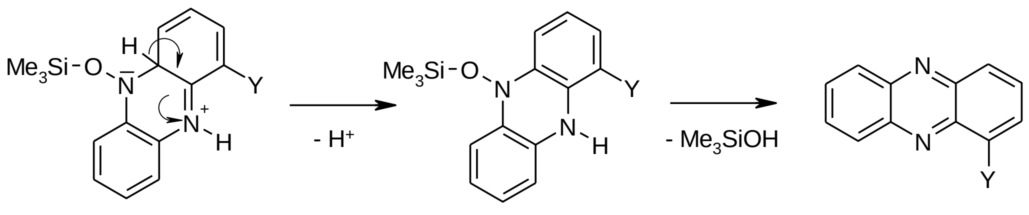
Przebieg konkurencyjnych procesów cyklizacji w różnych warunkach, zarówno zasadowych, kwasowych jak i wobec czynników sililujących przedstawia zbiorczo Schemat 3.24.



Schemat 3.24 Alternatywne procesy wewnątrzcząsteczkowej addycji atomu azotu grupy nitrozowej do pierścienia *N*-arylowego.

Wyniki reakcji prowadzonych wobec kwasu Brønsteda (we wrzącym kwasie octowym) są trudne do interpretacji, różnią się pod względem wydajności całkowitej i tylko nieliczne z nich mogą być uznane za informatywne. Natomiast cyklizacja pod działaniem czynnika sililującego (BSA) zasługuje na szczególną uwagę. Zarówno 2'-chloro- jak i 2'-bromopodstawione nitrozoaniliny cyklizują w układzie BSA/DMF wyłącznie poprzez podstawienie wodoru w pozycji 6', co stanowi znaczną różnicę w porównaniu do ich

reakcji w środowisku zasadowym, szczególnie tych prowadzonych w DMF. Przypuszczalny schemat mechanistyczny cyklizacji w środowisku sililującym (Schemat 3.20) jest zasadniczo zbliżony do tego, jaki proponowany jest dla reakcji pod działaniem zasady (Schemat 3.17). W obu przypadkach cyklizacja rozpoczyna się addycją nukleofilowego atomu azotu do elektrofilowego pierścienia aromatycznego aktywowanego w pierwszym przypadku grupą iminiową, a w drugim grupą iminową (Schemat 3.24, struktura **I** i **III**). Nie wydaje się, aby z różnicy między tymi dwiema grupami aktywującymi wynikała różnica w preferowanym ataku nukleofila na podstawioną, bądź niepodstawioną pozycję pierścienia arylowego. Przyjmując ponownie odwracalność szybkiej addycji do pozycji niepodstawionej, przyczyny selektywnego podstawienia wodoru w cyklizacji wspomaganej przez BSA można upatrywać w większej szybkości eliminacji cząsteczki silanolu z adduktu **II** w porównaniu z eliminacją HOH z adduktu **IV** (Schemat 3.24, X = H). Decydujący może być wpływ dodatnio naładowanej grupy iminiowej na łatwość oderwania protonu w czasie eliminacji. Najprawdopodobniej odejście podstawianego protonu jest procesem spontanicznym, lub wspomaganym anionem monosililowanego acetamidu, i nieodwracalnym, w wyniku którego następuje rearomatyzacja pierścienia i powstanie obojętnego produktu pośredniego, tracącego w następnym etapie cząsteczkę silanolu (Schemat 3.25). Podstawienie halogenu wymagałoby eliminacji X^- z dodatnio naładowanego układu (Schemat 3.24, struktura **II**, X = Hal) i jest daleko mniej korzystne niż podstawienie wodoru.

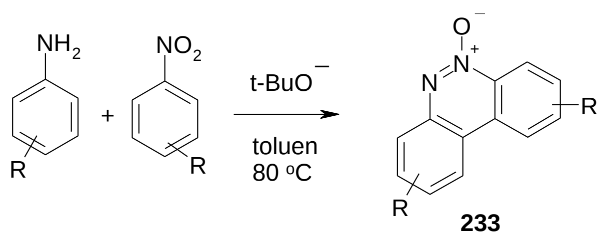


Schemat 3.25 Podstawienie wodoru w cyklizacji sililowanego produktu przejściowego.

W procesie cyklizacji w warunkach zasadowych grupa iminowa w przejściowym produkcie **IV** (Schemat 3.24) znacznie słabiej aktywuje podstawiany atom wodoru, a udział zasady w jego oderwaniu nie jest wystarczający do zrównoważenia tego efektu.

3.4. Kondensacja nitroarenów z aromatycznymi aminami wobec *t*-BuOK. Weryfikacja nowatorskich koncepcji.

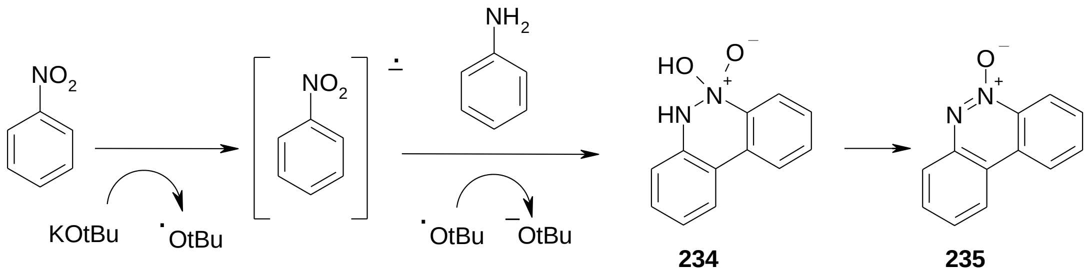
Przedstawione w poprzednim rozdziale badania reakcji cyklizacji *N*-arylo-2-nitrozoanilin posiadających w pozycji 2' grupy łatwo odchodzące, poza wnioskami dotyczącymi przebiegu tej reakcji, dostarczyły także materiału, który pozwolił na weryfikację i udokumentowaną krytyczną analizę tez i wyników zawartych w publikacji grupy Bhagata, która ukazała się w tym samym czasie w European Journal of Organic Chemistry.[104] Praca ta przedstawia wyniki reakcji amin aromatycznych z nitroarenami, prowadzonych w obecności *t*-BuOK w niepolarnych rozpuszczalnikach w podwyższonej temperaturze, które według autorów prowadzą do *N*-tlenków benzo[*c*]cynnoliny (Schemat 3.25).



233

Schemat 3.26 Reakcja sprzęgania krzyżowego przedstawiona w pracy Bhagata i wsp.[104]

Zaproponowano w niej mechanizm tej przemiany, polegający na indukowanym użytą zasadą, niełańcuchowym, krzyżowym sprzęganiu (cross-coupling) aromatycznych pierścieni obu substratów z utworzeniem między nimi wiązania węgiel-węgiel i następnie kondensacji funkcji azotowych zamykającej pierścień heterocykliczny produktu przejściowego, z którego po eliminacji wody tworzyć się miał produkt końcowy (Schemat 3.26).



234 235

Schemat 3.27 Postulowany przez Bhagata mechanizm tworzenia *N*-tlenków benzo[*c*]cynnoliny.[104]

Opierając się na wynikach badań w dziedzinie reakcji nitroarenów z azotowymi nukleofilami prowadzonych od lat w zespole prof. Wróbla, oraz moich własnych, prezentowanych w tej dysertacji, można było przypuszczać, że wyniki opublikowane przez grupę Bhagata.[104] zostały mylnie zinterpretowane, a sama koncepcja przedstawionego przez autorów procesu błędna. Autorzy zainspirowali się opisanym niedawno arylowaniem halogenków arylowych w obecności *t*-BuOK. Proces ten składa się z redukcji (dehalogenacji) aromatycznych halogenków i sprzęgania tak otrzymanych rodników arylowych z nieaktywowanym pierścieniem aromatycznym drugiego reagenta, które prowadzi do układów biarylowych.[105] Mechanizm tej reakcji, przedstawiony przez Studera i Currana[106] zakłada reakcję łańcuchową z homolitycznym podstawieniem aromatycznym (HAS), w którym redukcja wyjściowego haloarenu zachodzi z przeniesieniem elektronu (SET) z anionorodnika biarylowego produktu. Tymczasem, dla tworzenia *N*-tlenków benzo[*c*]cynnoliny (**233**) z nitroarenów i anilin, autorzy publikacji zaproponowali niełańcuchowy mechanizm rodnikowy oparty na redukcji nitroarenu, niezwiązanego z atomem fluorowca lub z inną potencjalną grupą opuszczającą, pod wpływem *t*-BuOK (Schemat 3.27).

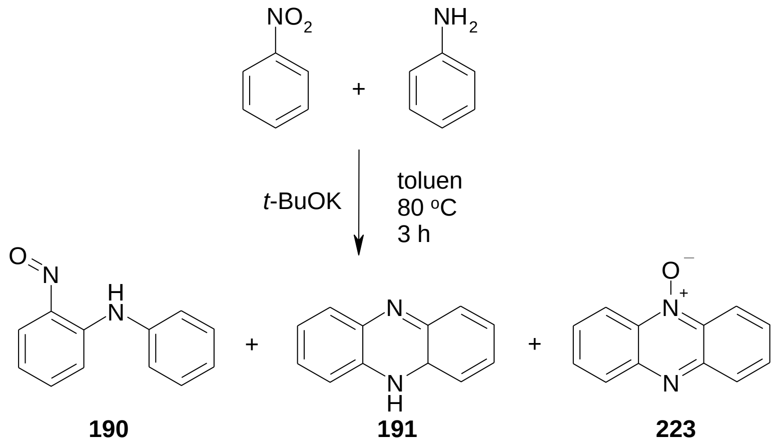
Postulowany schemat mechanistyczny reakcji jest trudny do zaakceptowania z wielu powodów:

- zastosowanie pochodnych aniliny w obecności *t*-BuOK powinno spowodować ich szybkie deprotonowanie (Δ pK_a = 2-4)[86] i utworzenie anilidku potasu, a zatem spodziewać się należy raczej reakcji nukleofilowej interakcji z elektrofilowym arenem,[107,57]
- przeniesienie elektronów z alkoksylanów do nitroarenu (SET) nie wydaje się być wystarczająco skuteczne do efektywnego przeprowadzenia niełańcuchowego procesu rodnikowego,[108]
- nie jest łatwo wyobrazić sobie sposób tworzenia rodników arylowych z odpowiednich anionorodników nie zawierających chlorowca lub innej grupy opuszczającej,
- ponadto, anionorodniki nitroarenów są stosunkowo stabilne i tylko jod, spośród halogenów, może odejść z anionorodnika halonitrobenzenu wystarczająco szybko, aby utworzyć pośredni rodnik arylowy.[109]

Powyższe rozważania doprowadziły do konkluzji, że w warunkach zastosowanych przez autorów najbardziej prawdopodobny jest przebieg reakcji analogiczny do klasycznej

kondensacji Wohla-Auego, a jej końcowymi produktami są *N*-tlenki fenazyn, a nie jak przedstawiono *N*-tlenki benzo[*c*]cynnoliny **233**. Wniosek ten potwierdziło porównanie opublikowanych w ich publikacji danych spektralnych trzech produktów końcowych, które dokładnie odpowiadały widmom ^{1}H NMR i ^{13}C NMR *N*-tlenków fenazyn **223**, **226** i **228** otrzymanych przeze mnie w trakcie badań nad chemoselektywnością cyklizacji *N*-arylo-2-nitrozoanilin (rozdział 3.3.4, Schemat 3.23, Tabela **3.18**). Także dane spektralne wydzielonego przez autorów w jednym przypadku produktu pośredniego, o przypisanej mu strukturze **234** (Schemat 3.27) okazały się identyczne z widmami otrzymanej przeze mnie wcześniej 2-nitrozo-*N*-fenyloaniliny **190**. Fakty te pozwoliły zakwestionować proponowany przez autorów przebieg opisanej reakcji.

Aby ostatecznie potwierdzić moje przewidywanie co do rzeczywistego przebiegu tej reakcji, przeprowadziłam modelową reakcję aniliny z nitrobenzenem w warunkach reakcji opisanych w cytowanym artykule.[104] Ponieważ opis oryginalnej procedura nie był precyzyjny i nie został w niej wykluczony kontakt z powietrzem, przeprowadziłam różne warianty tego procesu (Schemat 3.28 i Tabela 3.19).



Schemat 3.28 Rzeczywista reakcja w warunkach procedury Bhagata i wsp.[104]

We wszystkich wariantach reakcji z mieszaniny reakcyjnej wydzieliłam fenazynę (**191**) i *N*-tlenek fenazyny (**223**) oraz niewielkie ilości związku pośredniego, 2-nitrozo-*N*-fenyloaniliny (**190**). W żadnym z tych wariantów *N*-tlenek fenazyny nie powstał z wydajnością porównywalną z opisaną w cytowanym artykule dla *N*-tlenku benzo[c]cynnoliny (77%). Jednakże wydajność **223** zauważalnie wzrosła kosztem fenazyny (**191**), gdy reakcja była prowadzona z dostępem powietrza lub z dostępem powietrza i nadmiarem nitrobenzenu.

Tabela 3.19 Wyniki powyższej reakcji przeprowadzonej w różnych warunkach.

lp.	warunki reakcji	wydajność (%) [a]		
		190	**191**	**223**
1	beztlenowe (Ar)	4	31	12
2	zamknięta kolba	9	11	25
3	otwarta kolba	< 1	8	39
4	otwarta kolba, 1,25 eq. nitrobenzenu	8	4	53

[a] - wydajność wyizolowanego produktu

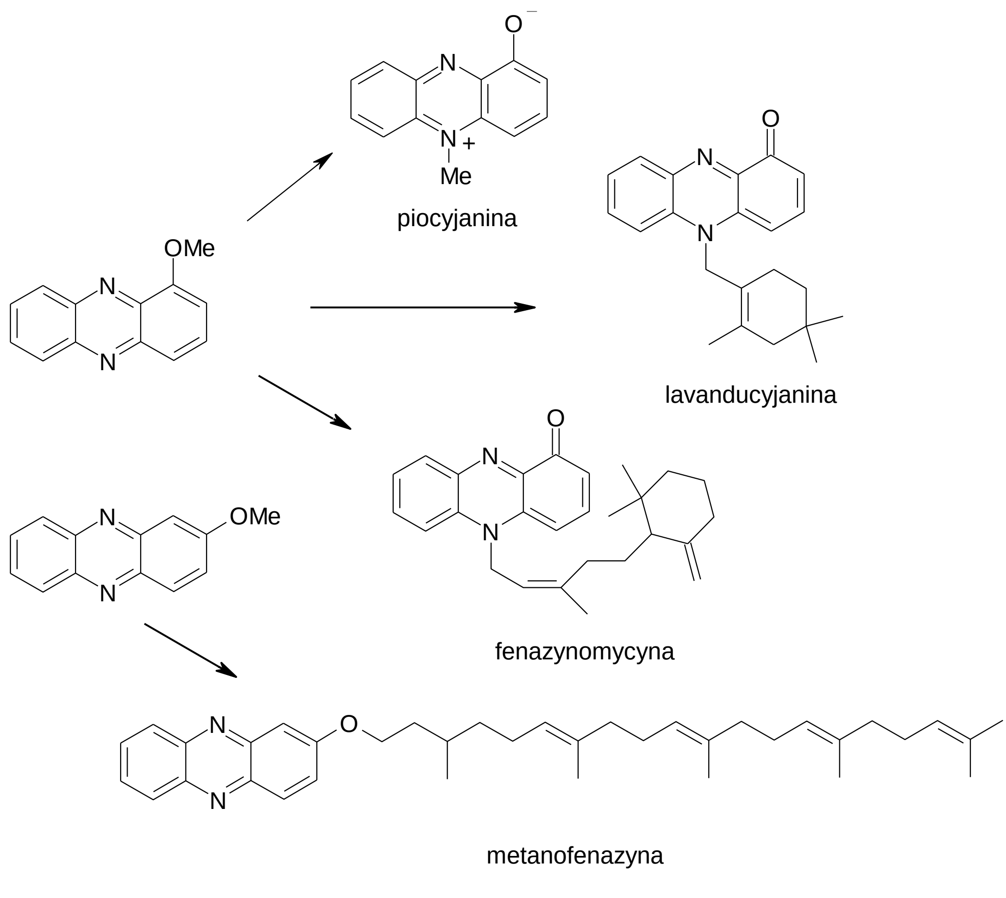
Ta obserwacja może być łatwo wytłumaczona w świetle schematu mechanizmu reakcji Wohla-Auego (Schemat 3.17).[56] Chociaż nitrobenzen prawdopodobnie uczestniczy bezpośrednio w reakcji utleniania anionowego produktu pośredniego w procesie cyklizacji (struktura **III**), tlen obecny podczas prowadzenia reakcji może regenerować nitrobenzen z anionorodnika, a tym samym zwiększa wydajność utleniania.[110]

Na podstawie tych wyników można stwierdzić, że pochodne nitrobenzenu reagują z aryloaminami w obecności *t*-BuOK w toluenie w podwyższonej temperaturze w kierunku mieszaniny odpowiednich fenazyn i ich *N*-tlenków. Reakcje te powinny być rozumiane jako nukleofilowe podstawienie atomu wodoru w nitroarenie anionami anilidkowymi, prowadzące do powstawania pośrednio *N*-arylo-2-nitrozoanilin, a następnie w wyniku zasadowej cyklizacji do pochodnych fenazyny, a z udziałem procesu utleniania także do ich *N*-tlenków. W tych warunkach proces indukowanego przez *t*-BuOK (SET) rodnikowego cross-couplingu nitroarenów z anilinami (HAS) nie ma miejsca.

3.5. Zastosowanie *N*-arylo-2-nitrozoanilin do syntezy ważnych związków heterocyklicznych.

Powszechność szkieletu fenazyny w związkach naturalnych pełniących ważne funkcje w organizmach żywych, oraz w syntetycznych analogach o stwierdzonym działaniu biologicznym jest szeroko znana, i pokrótce została omówiona wcześniej (rozdział 3.3). Celem tego rozdziału jest odpowiedź na pytanie jakie znaczenie i zastosowanie mogą mieć wyniki przedstawionych w tej pracy badań dla syntezy takich układów.

Niemal wszystkie opisane syntezy złożonych struktur zawierających fragment fenazyny rozpoczynają się od syntezy tego szkieletu - zaopatrzonego w odpowiednio usytuowane podstawniki - na bazie którego mają miejsce dalsze przekształcenia i dobudowywana jest reszta docelowej cząsteczki. Takimi podstawowymi, prostymi pochodnymi fenazyny o dużym znaczeniu w syntezie są przykładowo 1- i 2-metoksyfenazyna. Pierwsza z nich jest wyjściowym materiałem w syntezie piocyjaniny, lawanducyjaniny[111] i fenazynomycyny,[112] druga jest podstawowym substratem do syntezy metanofenazyny.[61a]



Schemat 3.29 1- i 2-Metoksyfenazyna w syntezie biologicznie ważnych związków.

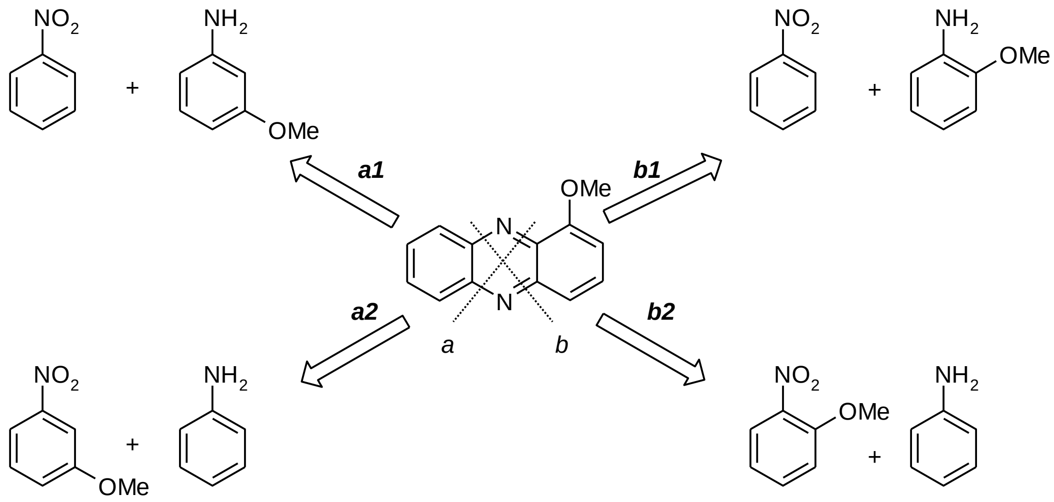
Obie są w tych syntezach prekursorami odpowiednich hydroksyfenazyn. Synteza obu tych prostych fenazyn napotyka na problem związany z selektywnością tworzenia układu cyklicznego w taki sposób, aby zapewnić odpowiednie położenie grupy metoksylowej w produkcie. Opisane metody w różny sposób radzą sobie z tym problemem.

1-Metoksyfenazynę otrzymano z wydajnością 33%,[113] lub 42%[114] jak opisano w ostatnim czasie, selektywną metodą na drodze kondensacji generowanego in situ 3-metoksybenzo-1,2-chinonu z *orto*-fenylenodiaminą. Alternatywnie, w wyniku reduktywnej cyklizacji 2-metoksy-6-nitrodwufenyloaminy przeprowadzonej w wysokiej temperaturze w obecności szczawianu ołowiu i żelaza II otrzymano 1-metoksyfenazynę z wydajnością około 50%.[115] Podejmowano również próby otrzymania 1-metoksyfenazyny z różnych nitroarenów i anilin w warunkach reakcji Wohla-Auego, jednak uzyskaną wydajność 5-10% trudno uznać za zadowalającą.[116]

Większość dróg syntezy metanofenazyny z 2-hydroksyfenazyny, z pominięciem 2-metoksyfenazyny, była bardzo mało wydajna. Wyjątkiem była adaptacja reakcji Bejrut (the Beirut reaction) z redukcją powstałego *N*,*N*-ditlenku. Natomiast 2-metoksyfenazynę otrzymuje się głównie z 2-bromo-2'-nitro- i 2,2'-dinitrodifenyloamin pochodnych *para* anizydyny poprzez redukcję i cyklizację katalizowaną odpowiednio solami żelaza lub kompleksami palladu. Metody te charakteryzują się wydajnością rzędu 70-75%, wymagają jednak uprzedniej syntezy odpowiednio podstawionych diaryloamin.

Wykorzystanie opisanej w tej pracy krótkiej, dwuetapowej drogi prowadzącej od nitroarenu i aryloaminy do metoksyfenazyn z jedynym pośrednim produktem w postaci *N*-arylo-2-nitrozoaniliny wydawało się więc atrakcyjne i potencjalnie użyteczne.

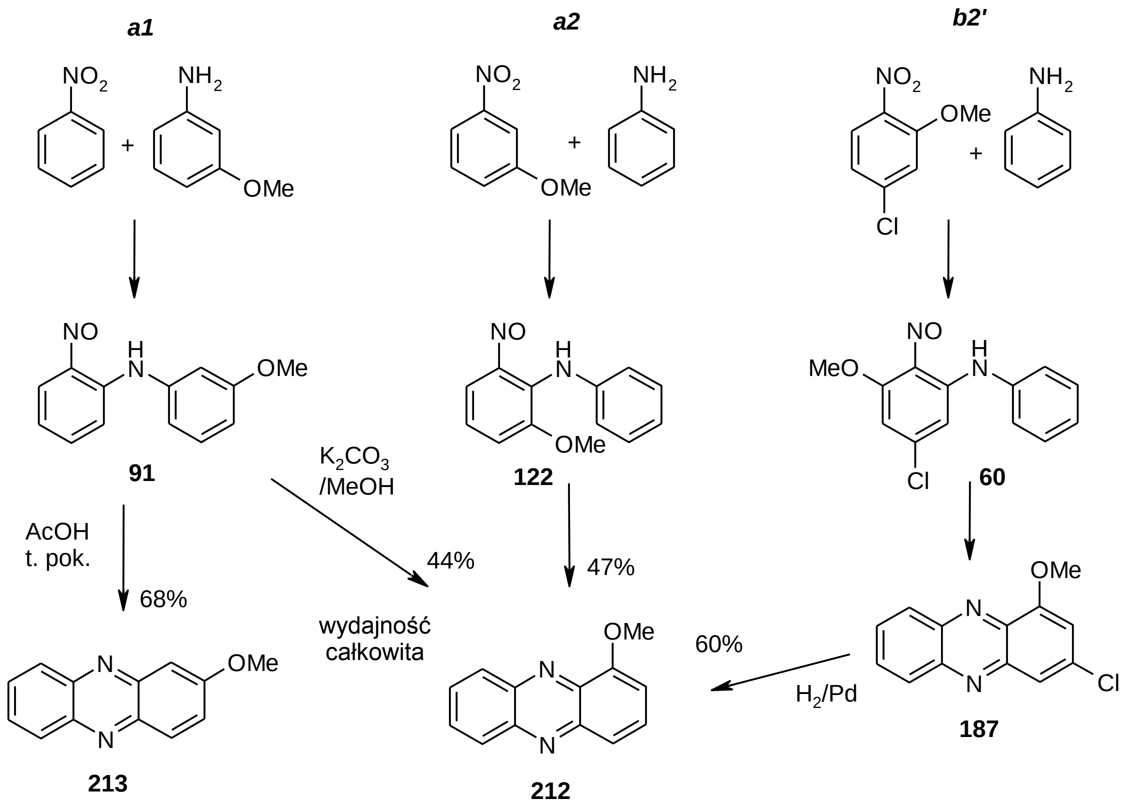
Analizę retrosyntetyczną 1-metoksyfenazyny wykorzystującąto podejście przedstawia Schemat 3.30. Każda para nitroaren-aryloamina pozwala w odpowiednich warunkach na otrzymanie 1-metoksyfenazyny. Przeanalizowałam każdą z tych dróg pod względem selektywności oraz wydajności w celu znalezienia najbardziej efektywnej dwuetapowej metody syntezy 1-metoksyfenazyny. Większość reakcji zaangażowanych w tę analizę została już wcześniej w tej pracy przedstawiona w ramach różnych zestawień otrzymanych wyników. Wykazały one pewne problemy, z których najpoważniejszym była selektywność w tworzeniu wiązania C-N na obu etapach syntezy (Schemat 3.31).



Schemat 3.30 Analiza retrosyntetyczna 1-metoksyfenazyny.

Droga ***a1***: W pierwszym etapie reakcja nitrobenzenu z *meta*-anizydyną w THF doprowadziła selektywnie do 2-nitrozoaniliny **91**. Ponieważ nitrozoanilina **91** posiada dwie pozycje, w których może nastąpić cyklizacja, zbadałam wszystkie stosowane metody cyklizacji pod kątem ich selektywności i wydajności. Żadna z nich nie doprowadziła selektywnie do pożądanego izomeru metoksyfenazyny. Najlepszy rezultat został osiągnięty w reakcji prowadzonej w zasadowym środowisku K_2CO_3 / MeOH, dając mieszaninę 1- i 2-metoksyfenazyny (**212** i **213**) w stosunku 2:1. Ze względu na niestabilność nitrozoaniliny **91** podczas oczyszczania, użyto jej do cyklizacji w postaci surowej, co pozwoliło na otrzymanie 1-metoksyfenazyny w dwuetapowej syntezie z wydajnością 44%.

Z drugiej strony, cyklizacja oczyszczonej nitrozoaniliny **91** przeprowadzona w kwasie octowym, która przebiegła wystarczająco szybko w temperaturze pokojowej, dała prawie wyłącznie 2-metoksyfenazynę (**213**) z wydajnością 68% (rozdział 3.3.3, Tabela 3.17, lp. 2). Nie badałam innych możliwości syntezy **213** wynikających z jej analizy retrosyntetycznej, chociaż także dla niej można przewidzieć cztery drogi wychodzące z różnych par nitroaren-aryloamina. Wydaje się, że ta ujawniona przypadkowo na drodze ***a1*** nie jest najwydajniejszą i że prezentowane podejście mogło nie odsłonić jeszcze wszystkich swoich możliwości w syntezie 2-metoksyfenazyny.



Schemat 3.31 Zrealizowane drogi syntezy 1- i 2-metoksyfenazyny.

Droga ***a2***: Wyjściowy nitroaren miał dwie pozycje *orto* podatne na atak nukleofilowy jonu anilidowego, więc kwestia regioselektywności była w tym przypadku istotna. Szerzej ten problem poruszyłam w rozdziale 3.1.1.5. W wyniku reakcji anionu aniliny z nitroarenem otrzymałam pożądany izomer **122** bez zauważalnych ilości drugiego izomeru. Ta nitrozoanilina także okazała się nietrwała i nie udało się jej wyizolować metodą chromatografii kolumnowej, a nawet ulegała stopniowo rozkładowi, gdy była przechowywana w lodówce. Surowy produkt poddałam cyklizacji stosując układ BSA / DMF, otrzymując 1-metoksyfenazynę z całkowitą wydajnością równą 47%.

Droga ***b1***: Ta droga okazała się niepraktyczna, a zatem nie została uwzględniona na Schemacie 3.31. Pierwszy jej etap nie był wydajny, dając odpowiednią nitrozoanilinę z wydajnością 40%, która cyklizowała w BSA / DMF również z wydajnością 40%, co dało 16% całkowitej wydajności 1-metoksyfenazyny. Inne przetestowane warunki nie dały lepszych wyników. Powodem tych słabych wyników była konkurencyjna cyklizacja z podstawieniem grupy metoksylowej, co prowadziło do niepodstawionego *N*-

tlenku fenazyny. Stosunek 1-metoksyfenazyny do niepożądanego produktu był najkorzystniejszy w reakcji prowadzonej w BSA / DMF (Tabela **3.18**).

Droga ***b2***: Najlepsze wyniki w syntezie 1-metoksyfenazyny uzyskałam przy zastosowaniu zmodyfikowanej drogi ***b2'***. Próby użycia 2-nitroanizolu były nieudane, dlatego przeprowadziłam reakcję stosując 5-chloro-2-nitroanizol i anilinę w t-BuOK / THF, co pozwoliło na otrzymanie odpowiedniej nitrozoaniliny **60** z rozsądną wydajnością (69%). Natomiast cyklizacja nitrozoaniliny w K_2CO_3 / MeOH dała odpowiednią fenazynę i produkt nukleofilowego podstawienia chloru. Cyklizacja prowadzona w AcOH dała spodziewaną fenazynę **187** z wydajnością 64%, ale reakcja w BSA / DMF była najbardziej efektywna (wydajność 90%). Usunięcie atomu chloru nastąpiło przez uwodornienie katalityczne fenazyny **187** prowadząc do 1-metoksyfenazyny z wydajnością 95%. Tak więc, całkowita wydajność syntezy 1-metoksyfenazyny tą drogą, wychodząc z prostych i dostępnych substratów, wyniosła 60% (Schemat 3.31). W porównaniu z danymi literaturowymi można stwierdzić, że jest to najbardziej wydajna metoda syntezy 1-metoksyfenazyny.

4. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Nukleofilowe podstawienie wodoru w aromatycznych związkach nitrowych jest rozwijającym się działem chemii o dużym potencjale i wciąż niesatysfakcjonującym stopniu znajomości mechanizmów tego procesu. Badania przebiegu reakcji S_N^HAr anionami amin aromatycznych w nitroarenach przeprowadzone w ramach niniejszej pracy doktorskiej wniosły cenny wkład do tej dziedziny, poszerzając wiedzę na temat szczególnie słabo rozpoznanego sposobu podstawienia wodoru, które ma miejsce dzięki równoczesnej redukcji grupy nitrowej do nitrozowej. Znaczenie tych badań jest szersze, gdyż z dużym prawdopodobieństwem są one pomocne w wyjaśnieniu tych reakcji nukleofili z nitroarenami, w których obecnie związki nitrozowe są hipotetycznymi produktami pośrednimi. W toku przeprowadzonych badań udało mi się zbadać zakres stosowalności opracowanej metody syntezy 2-nitrozodiaryloamin.

Uzyskana dzięki tej reakcji możliwość syntezy szerokiej gamy 2-nitrozodiaryloamin pozwoliła na zbadanie własności tych ciekawych i trudno dostępnych do niedawna związków, poszerzając wiedzę na temat nitrozozwiązków aromatycznych, a szczególnie oddziaływania grupy nitrozowej z układem aromatycznym (heteroaromatycznym) i jego podstawnikami o charakterze elektrodonorowym.

Nie do przecenienia jest wartość *N*-arylo-2-nitrozoanilin jako materiału wyjściowego do syntezy skondensowanych układów heterocyklicznych. Ponad 90% związków będących w kręgu zainteresowań przemysłu farmaceutycznego na świecie to pochodne aromatyczne, w znakomitej większości heteroarocykliczne [117]. W połączeniu z prostą, jednoetapową metodą ich otrzymywania z dostępnych nitrozwiązków, drogi syntezy prowadzące poprzez 2-nitrozodiaryloaminy do wielu złożonych układów wydają się być najkrótsze i najdogodniejsze. Stosując opracowane przeze mnie metody cyklizacji *N*-arylo-2-nitrozoanilin pozwoliły mi na otrzymanie szeregu nowych pochodnych fenazyny.

5. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

5.1. Informacje ogólne.

- Zmierzone temperatury topnienia nie były korygowane.
- Widma ^{1}H i ^{13}C NMR zostały zarejestrowane za pomocą aparatów: Varian 500 przy częstotliwościach: 500 MHz dla ^{1}H i 125 MHz dla ^{13}C; Bruker Avance 500 przy 500 MHz dla ^{1}H i 125 MHz dla ^{13}C; Varian-NMR-vnmrs 600 przy 600 MHz dla ^{1}H i 150 MHz dla ^{13}C oraz Varian Mercury 400 przy 400 MHz dla ^{1}H i 100 MHz dla ^{13}C. O ile nie podano inaczej, pomiary dokonano w temperaturze 298 K. Widma ^{1}H NMR związków **124**, **156**, **157** i **158** otrzymano w temperaturze 353 K. Przesunięcia chemiczne (δ) podano w ppm względem wzorca TMS, a stałe sprzężenia w Hz.
- Widma masowe (EI, 70 eV oraz EI HR) zostały uzyskane przy pomocy aparatu AMD 604 oraz (ESI i ESI HR) zostały wykonane na aparatach 4000 Q-TRAP (Applied Biosystems) i SYNAPT G2-S HDMS (Waters).
- Jako wypełnienia do kolumn chromatograficznych używałam żelu krzemionkowego Silica Gel Merck 60 (ziarnistość 230-400 mesh).
- Analizy metodą cienkowarstwowej chromatografii cieczowej (TLC) wykonałam na płytkach firmy Merck Silica Gel $60/F_{254}$ na podłożu aluminiowym.
- Analizy metodą chromatografii gazowej wykonywane były z wykorzystaniem chromatografu HP 6890 z detektorem FID i kolumną kapilarną HP-5. Chromatogramy były rejestrowane i analizowane za pomocą oprogramowania HP ChemStation i UniChrom V. Proporcje molowe produktów w analizowanych mieszaninach obliczane były na podstawie stosunku pól odpowiednich pików, a w przypadku produktów różniących się składem atomowym, z zastosowaniem krzywych kalibracyjnych uzyskanych z mieszanin wzorcowych sporządzonych z czystych składników.
- Tetrahydrofuran (THF) był destylowany znad sodu z dodatkiem benzofenonu bezpośrednio przed użyciem. *N*,*N*-Dimetyloformamid (DMF) był destylowany nad CaH_2 i przechowywany nad sitami molekularnymi 4 Ǻ.

5.2. Opisy procedur i charakterystyka nowych związków.

Wyjściowe nitroareny i aryloaminy w wiekszości pochodziły za źrudeł komercyjnych. Następujące związki wyjściowe zostały otrzymane w sposób opisany w literaturze:

82, **102**, **130**, **132**, **134**, **149**, **194** i **200**;[2] **153**;[118] **201**;[4b]

5.2.1. Opisy procedur

- **Ogólne procedury otrzymywania *N*-arylo-2-nitrozoanilin**

Procedura A: Do schłodzonego roztworu *t*-BuOK (6 mmol, 672 mg) w DMF (12 ml), w atmosferze gazu obojętnego (Ar), dodano kroplami w temperaturze -65 °C roztwór aniliny (2 mmol) w DMF (2 ml), a następnie roztwór nitroarenu (2 mmol) w DMF (2 ml). Mieszaninę reakcyjną mieszano w tej temperaturze przez 20-60 minut, a następnie wylano do stężonego roztworu NH_4Cl (około 50 ml), o ile nie podano inaczej, i ekstrahowano octanem etylu. Ekstrakt przemywano dokładnie wodą, solanką i suszono nad Na_2SO_4. Po odparowaniu, surowy produkt poddano chromatografii kolumnowej (SiO_2, heksan / octan etylu, heksan / CH_2Cl_2 lub heksan / toluen).

Procedura B: Taka jak procedura **A**, z wyjątkiem temperatury prowadzenia reakcji. W przypadkach gdy obserwowano niską konwersję, lub nie obserwowano powstawania produktu w ciągu 1 h temperaturze -65 °C, odstawiano łaźnię chłodzącą i mieszaninę reakcyjną doprowadzano do temperatury pokojowej. Informacje o temperaturze prowadzenia reakcji podane są w poszczególnych tabelach w podrozdziale 3.1.

Procedura C: Taka jak procedura **A**, z tym, że użyto THF zamiast DMF i reakcję prowadzono w temperaturze -78 °C przez 1 do 2 godzin.

- **Ogólna procedura reakcji podstawienia nukleofilowego alkoholami w pochodnych 2-nitrozoanilin**

Procedura D: *N*-arylo-2-nitrozoanilinę (0,5 mmol) rozpuszczono lub zawieszono w odpowiednim alkoholu (5 ml), dodano bezwodny K_2CO_3 (953 mg, 6,8 mmol) i mieszano magnetycznie w temperaturze pokojowej przez czas określony w poszczególnych tabelach w rozdziale 3.2. Następnie mieszaninę wylano do wody i trzy razy ekstrahowano octanem etylu. Ekstrakt przemyto wodą, solanką, osuszono Na_2SO_4 i rozpuszczalnik odparowano. Surowe produkty oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej (SiO_2, heksan / octan etylu).

- **Ogólna procedura podstawienia nukleofilowego aminami w pochodnych 2-nitrozoanilin oraz chlorowcowanych pochodnych nitrozobenzenu**

Procedura E: Nitrozozwiązek (0,5 mmol) rozpuszczono w suchym MeCN (10 ml), dodano odpowiednią aminę (2,5 mmol). W reakcji z benzyloaminą, którą użyto w mniejszej ilości (64 mg, 0,6 mmol), dodano dodatkowo Et_3N (121 mg, 1,2 mmol). Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze pokojowej przez czas określony w odpowiednich tabelach w rozdziale 3.2. Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną wylano do wody i ekstrahowano trzy razy octanem etylu. Połączone ekstrakty przemyto wodą, solanką i odparowano rozpuszczalnik. Surowe produkty oczyszczono/rozdzielano metodą chromatografii kolumnowej (SiO_2, heksan / octan etylu, 4:1 → 1:1) lub analizowano za pomocą ^{1}H NMR (Tabela 3.11).

- **Procedura podstawienia fluoru amoniakiem w *N*-(4-chlorofenylo)-5-fluoro-2-nitrozoanilinie (102)**

Procedura F: *N*-(4-chlorofenylo)-5-fluoro-2-nitrozoanilinę (**102**, 150 mg, 0,6 mmol) rozpuszczono w 4M roztworze NH_3 w etanolu (7 ml) i mieszaninę reakcyjną utrzymywano w temperaturze pokojowej przez 24 h, następnie rozcieńczono wodą, po czym ekstrahowano AcOEt. Ekstrakt przemyto wodą i solanką, osuszono nad Na_2SO_4 i

odparowano rozpuszczalnik. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej (SiO_2, heksan / AcOEt 2:1) uzyskując czysty produkt **142** (133 mg, 90%).

- **Ogólna procedura cyklizacji N-arylo-2-nitrozoanilin do pochodnych fenazyny w obecności węglanu potasu w metanolu**

Procedura G: Nitrozoanilinę (0,5 mmol) rozpuszczono lub zawieszono w MeOH (8 ml), dodano K_2CO_3 (900 mg, 6,4 mmola) i mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze pokojowej przez 1-3 godziny, konwersję śledzono metodą TLC. Po całkowitym przereagwaniu, mieszaninę reakcyjną wylano do wody i ekstrahowano EtOAc. Ekstrakt przemyto wodą, solanką i suszono nad Na_2SO_4. Rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej (SiO_2, heksan / EtOAc).

- **Ogólna procedura cyklizacji *N*-arylo-2-nitrozoanilin do pochodnych fenazyny pod wpływem stężonego kwasu octowego**

Procedura H: Nitrozoanilinę (0,5 mmol) rozpuszczono lub zawieszono w lodowatym AcOH (8 ml) i mieszaninę ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 1-1,5 godziny. Po całkowitej konwersji mieszaninę ochłodzono do temperatury pokojowej i strącony surowy produkt odsączono, przemyto niewielką ilością AcOH i suszono. Jeśli produkt nie wytrącił się z ochłodzonej mieszaniny reakcyjnej, wylano ją do wody (50 ml) i ekstrahowano z EtOAc. Ekstrakt przemyto wodą, solanką i osuszono nad Na_2SO_4. Rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej (SiO_2, heksan / EtOAc).

- **Ogólna procedura cyklizacji *N*-arylo-2-nitrozoanilin do pochodnych fenazyny wobec BSA**

Procedura I: Do roztworu nitrozoaniliny (0,5 mmol) w DMF lub MeCN (2,5 ml) dodano BSA (0,62 ml, 2,5 mmol) i mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze pokojowej przez 21-72 h, konwersję śledzono metodą TLC. W jednym przypadku (Tabela 3.14, lp. 9) reakcję prowadzono w MeCN w temperaturze 60 °C. Po całkowitej konwersji dodano wodę (0,5 ml) i całość mieszano przez 10 minut. Produkt, jeżeli wytrącił się w postaci osadu, odsączono, przemyto zimnym EtOAc i suszono na powietrzu. W innym przypadku, mieszaninę reakcyjną rozcieńczono wodą i ekstrahowano EtOAc. Ekstrakt przemyto wodą, solanką i osuszono nad Na_2SO_4. Rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej (SiO_2, heksan / EtOAc).

- **Ogólna procedura cyklizacji *N*-arylo-2-nitrozoanilin do pochodnych fenazyny w obecności węglanu potasu w DMF**

Procedura J: Taka jak procedura **G**, z tym, że reakcję prowadzono w DMF.

- **Ogólna procedura cyklizacji *N*-arylo-2-nitrozoanilin do pochodnych fenazyny prowadzona pod wpływem DBU w DMF**

Procedura K: Nitrozoanilinę (0,5 mmol) rozpuszczono lub zawieszono w DMF (8 ml), dodano DBU (190 mg, 1,25 mmola) i mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze pokojowej przez 20 h-3 dni, konwersję śledzono metodą TLC. Po całkowitej konwersji mieszaninę reakcyjną wylano do wody i ekstrahowano EtOAc. Ekstrakt przemyto wodą, solanką i suszono nad Na_2SO_4. Rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej (SiO_2, heksan / EtOAc).

- **Procedury reakcji opisanych w rozdziale 3.1.2.**

Reakcja 4-chloronitrobenzenu z 2,6-dimetyloaniliną w warunkach zmiennej ilości zasady (rozdział 3.1.2, Schemat 3.6).

Procedura L. Roztwór 4-chloronitrobenzenu (157 mg, 1,0 mmol), 2,6-dimetyloaniliny (121 mg, 1,0 mmol) i wzorca wewnętrznego ($PhSO_2Ph$, 45 mg) w suchym DMF (7 ml) schłodzono pod argonem do -65 ^oC i mieszano energicznie na mieszadle magnetycznym. Roztwór *t*-BuOK w suchym THF (1,25 M, 0,8 ml, 1,0 mmol) dodawano powoli, w ciągu ok. 15 minut, stosując pompę infuzyjną. Po dodaniu całości pobrano możliwie szybko próbkę mieszaniny reakcyjnej (ok. 0,5 ml), którą natychmiast zneutralizowano w rozcieńczonym roztworze HCl (ok. 2 ml). Próbkę ekstrahowano niewielką ilością EtOAc, ekstrakt oddzielono, suszono Na_2SO_4 i analizowano za pomocą chromatografii gazowej (kolumna kapilarna HP-5, 30 m, program: 150 ^oC, 5 min.; 8 ^oC/min, 280 ^oC, 10 min.). Do mieszaniny reakcyjnej dodano następnie roztwór *t*-BuOK w THF (1,25 M, 1,6 ml, 2,0 mmol) w jednej porcji i po 10 minutach pobrano następną próbkę, jak uprzednio. Skład mieszanin określano na podstawie pomiaru pól pików składników o czasach retencji: 2,2 min (4-chloronitrobenzen) 8,9 min (wzorzec) i 10,2 min [5-chloro-2-nitrozo-(2,6-dimetylofenylo)-anilina], stosując wyznaczone uprzednio współczynniki kalibracyjne.

Reakcja 2,4-dichloronitrobenzenu z 2,6-dimetyloaniliną w warunkach zmiennej ilości zasady (rozdział 3.1.2, Schemat 3.7).

Procedura M. Roztwór 2,4-dichloronitrobenzenu (217 mg, 1,13 mmol), 2,6-dimetyloaniliny (121 mg, 1,0 mmol) i wzorca wewnętrznego ($PhSO_2Ph$, 30 mg) w suchym DMF (8 ml) schłodzono pod argonem do -65 ^oC i mieszano energicznie na mieszadle magnetycznym. Roztwór *t*-BuOK w suchym THF (1,25 M, 0,8 ml, 1,0 mmol) dodawano powoli, w ciągu ok. 17 minut, stosując pompę infuzyjną. Po dodaniu całości pobrano możliwie szybko próbkę mieszaniny reakcyjnej (ok. 0,5 ml), którą natychmiast zneutralizowano w rozcieńczonym roztworze HCl (ok. 2 ml). Próbkę ekstrahowano niewielką ilością EtOAc, ekstrakt oddzielono, suszono Na_2SO_4 i analizowano za pomocą chromatografii gazowej. Reakcję kontynuowano przez 1 godzinę, po czym pobrano drugą próbkę w ten sam sposób. Do reakcji dodano w jednej porcji roztwór *t*-BuOK w THF

(1,25 M, 1,6 ml, 2,0 mmol) i po 10 minutach pobrano trzecią próbkę. Analizy GC wykonano analogicznie jak opisano w procedurze **L**.

- **Procedury reakcji opisanych w rozdziale 3.2.1.**

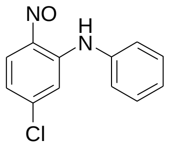
Reakcja 2,4,6-trichloronitrozobenzenu z MeOK w układzie K_2CO_3/MeOH.

Procedura N. 2.4.6-Trichloronitrozobenzen (50 mg, 0,24 mmola), 4-bromobifenyl (wzorzec wewnętrzny, 10 mg) i K_2CO_3 (436 mg, 3,11 mmola) mieszano w MeOH (3 ml) pod argonem na mieszadle magnetycznym w temperaturze pokojowej. Próbki mieszaniny reakcyjnej (ok. 0,5 ml) pobierano w kolejnych odstępach czasu, neutralizowano je w stężonym roztworze NH_4Cl i ekstrahowano niewielka ilością EtOAc. Ekstrakt suszono Na_2SO_4 i analizowano chromatograficznie (GC, GCMS). Skład mieszanin określano na podstawie pomiaru pól pików składników o czasach retencji: 2,9 min. (2.4.6-Trichloronitrozobenzen), 4,2 min. (**156**), 4,8 min. (**157**), 5,9 min. (wzorzec) i 6,3 min. (**158**). Powtórzona reakcja, przerwana i przerobiona po określonym czasie pozwoliła na wydzielenie za pomocą chromatografii kolumnowej (SiO_2, heksan/EtOAc 10:1 → 1:1) niewielkich ilości izomerycznych związków **156** i **157**. co umożliwiło wykonanie ich widm ^{1}H NMR i HRMS.

Reakcja 2,4,6-trichloronitrozobenzenu z MeOK w układzie *t*-BuOK/MeOH.

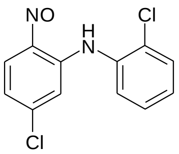
Procedura O. 2.4.6-Trichloronitrozobenzen (66 mg, 0,31 mmola) i 4-bromobifenyl (wzorzec wewnętrzny, 10 mg) rozpuszczono w temperaturze pokojowej pod argonem w MeOH (75 ml). Roztwór *t*-BuOK w THF (0,79 M, 8,0 ml) dodano w jednej porcji, chłodząc naczynie reakcyjne w łaźni wodnej celem zminimalizowania efektu cieplnego i utrzymanie temperatury 21 ^oC w dalszym czasie reakcji. Próbki mieszaniny reakcyjnej (5 ml) pobierano po 1, 2, 5, 10, 20, 40 ... minutach, neutralizowano roztworem HCl_{aq} w MeOH, odparowywano do sucha i rozpuszczano w DCM w celu analizy GC (jak w procedurze **N**).

5.2.2. Charakterystyka nowych związków:



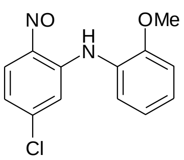
***N*-arylo-2-nitrozoanilina 51.** Otrzymano wg procedury A, czas rekacji 30 min. Ciemny osad, tt 100-102°C.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 6.88 (dd, *J* = 1.8, 8.8, 1 H), 7.17 (d, *J* = 1.8, 1 H), 7.28-7.33 (m, 1 H), 7.43-7.51 (m, 4 H), 7.68 (bs, 1 H), 11.49 (bs, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ = 115.1, 117.7, 124.5, 125.9, 126.9, 129.6, 137.6, 140.8, 143.9, 155.5. MS (EI, 70 eV): 231 (13), 215 (100), 201 (23), 166 (16). HRMS (EI) *m/z* obliczona dla 232.0392 ([*M*-1]$^+$, $C_{12}H_8N_2O^{35}Cl^+$; znaleziona: 232.0403.



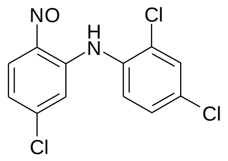
***N*-arylo-2-nitrozoanilina 54.** Otrzymano wg procedury A, czas reakcji 20 min. Ciemnoczerwony osad, tt 106-107 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.98-7.06 (m, 2 H), 7.2-7.28 (m, 1 H), 7.34 (ddd, *J* = 1.3, 8.0, 8.0 Hz, 1 H), 7.46 (dd, *J* = 1.3, 8.0 Hz, 1 H), 7.52 (dd, *J* = 1.3, 8.0 Hz, 1 H), 8.64 (bs, 1 H), 11.58 (bs, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 114.3, 119.3, 126.0, 127.6, 127.7, 129.2, 130.7, 134.3, 144.7, 155.3 ppm. MS (ESI(+), MeOH): *m/z* = 267 [M+H]$^+$; HRMS (ESI(+)) [M+H]$^+$ obliczona dla $C_{12}H_8N_2OCl_2$: 267.0092; znaleziona: 267.0085.



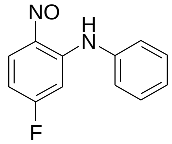
***N*-arylo-2-nitrozoanilina 55.** Otrzymano wg procedury A, czas reakcji 30 min. Ciemny osad, tt 105 °C.

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 3.84 (s, 3 H), 6.91 (*d*, *J* = 2.0, 1 H), 6.99 (dd, *J* = 1.6, 8.8, 1 H), 7.06 (ddd, *J* = 1.6, 7.7, 8.8, 1 H), 7.2 (dd, *J* = 1.6, 8.8, 1 H), 7.32-7.36 (m, 1 H), 8.23 (bs, 1 H), 11.54 (bs, 1 H). ^{13}C-NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ = 56.1; 112.9; 115.4; 118.3; 121.4; 125.6; 126.4; 128.3; 144.1; 153.4; 155.8. MS (EI, 70 eV): 262 (23), 231 (100), 216 (19), 188 (9). HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{13}H_{11}N_2O_2{}^{35}Cl$: 262.0509; znaleziona: 262.0487.



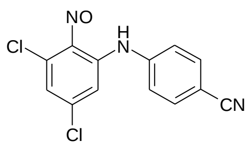
***N*-arylo-2-nitrozoanilina 56.** Otrzymano wg procedury A, czas reakcji 50 min.Brązowy osad, tt 120-121 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.04 (dd, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.97 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.32 (dd, J = 2.5, 8.8 Hz, 1 H), 7.4 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.54 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.64 (bs, 1 H), 11.41 (bs, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 114.1, 119.6, 126.6, 128.1, 130.0, 130.5, 132.3, 133.1, 144.8, 155.2 ppm. MS (ESI(+), MeOH): m/z = 301 $[M+H]^+$; HRMS (ESI(+)) $[M+H]^+$ obliczona dla $C_{12}H_7N_2OCl_3$: 300.9702; znaleziona 300.9700.



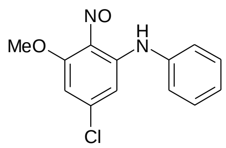
***N*-arylo-2-nitrozoanilina 58.** Otrzymano wg procedury C, czas reakcji 30 min. Ciemnie kryształy, 101-102 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.69-6.75 (m, 2 H), 7.23-7.25 (m, 2 H), 7.27-7.31 (m, 1 H), 7.41-7.47 (m, 2 H), 8.81 (bs, 1 H), 12.25 (bs, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 99.7 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 27 Hz), 107.5 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 25 Hz), 124.9, 126.9, 129.8, 136.5, 144.7, 154.9, 168.1 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 260 Hz). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 216 (3), 202 (10), 199 (100), 185 (52), 171 (4). HRMS (EI) m/z obliczona dla $C_{12}H_{10}N_2OF$: 217.0777; znaleziona: 217.0778.



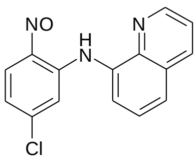
***N*-arylo-2-nitrozoanilina 59.** Otrzymano wg procedury A, czas reakcji 70 min. Ciemny osad, tt 114-115 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.07 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.32-7.38 (m, 2 H), 7.7-7.78 (m, 2 H), 12.42 (bs, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 110.2, 113.5, 118.0, 121.0, 124.7, 131.3, 133.9, 140.7, 145.2, 147.7, 151.1. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 291 (45), 290 (11), 278 (25), 274 (100). HRMS (EI) m/z obliczona dla $C_{13}H_7N_3O^{35}Cl_2$: 290.9966; znaleziona: 290.9971.



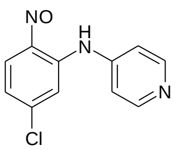
***N*-arylo-2-nitrozoanilina 60.** Otrzymano wg procedury A, czas reakcji 35 min. Ciemnozielone kryształy, tt 104-107 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ = 4.10 (s, 3 H), 6.47 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 6.65 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.31-7.36 (m, 3 H), 7.45-7.49 (m, 2 H), 12.73 (s, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ = 57.6, 100.9, 105.8, 125.9, 127.3, 130.2, 133.8, 136.7, 146.2, 148.8, 164.0; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 262 (39), 245 (100), 231 (28), 210 (29), 197 (10), 182 (24), 154 (29); HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{13}H_{11}N_2O_2{}^{35}Cl$: 262.0509; znaleziona: 262.0500.



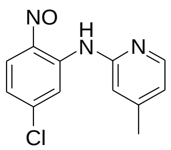
***N*-arylo-2-nitrozoanilina 61.** Otrzymano wg procedury A, czas reakcji 20 min. Brązowy osad, wydajność 85%, tt 130-133 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, CDCl$_3$): δ = 6.95 (dd, J = 1.8, 8.8 Hz, 1 H), 7.49-7.54 (m, 1 H), 7.56 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.60 (dd, J = 1.2, 8.2 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.87 (dd, J = 1.2, 7.5 Hz, 1 H), 8.19 (dd, J = 1.6, 8.2 Hz, 1 H), 8.41 (bs, 1 H), 9.01 (dd, J = 1.6, 4.2 Hz, 1 H), 12.66 (s, 1 H); MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 283 (24), 282 (28), 266 (62), 253 (100), 218 (34); HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{15}H_{10}N_3O^{35}Cl$: 283.0512; znaleziona: 283.0520.



***N*-arylo-2-nitrozoanilina 62.** Otrzymano wg procedury A, czas reakcji 1 h. Ciemnopomarańczowy osad, tt 126-128 °C.

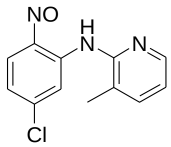
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 6.8 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.0 (dd, J = 2.0, 9.0 Hz, 1 H), 7.45 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 2 H), 7.77 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.49 (dd, J = 1.5, 5.0 Hz, 2 H), 11.12 (s, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ = 113.1, 114.5, 115.5, 118.7, 120.3, 128.1, 144.1, 144.2, 147.2, 150.7, 156.2; MS (ESI(+), MeOH): *m/z* = 234 $[M+H]^+$; HRMS (ESI(+)) $[M+H]^+$ obliczona dla $C_{11}H_9N_3O\ {}^{35}Cl$: 234.0434; znaleziona 234.0434.



***N*-arylo-*2*-nitrozoanilina 63.** Otrzymano wg procedury A, czas reakcji 20 minut. Ciemny osad, tt 143-144 °C.

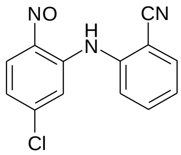
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.5 (s, 3H), 7.13 (dd, J = 4.7, 7.4 Hz, 1 H), 7.29 (dd, J = 2.0, 8.9 Hz, 1 H), 7.74-7.78 (m, 1 H), 8.27-8.32 (m, 1 H), 8.49 (bs, 1 H), 9.12 (d, J = 2.1, 1 H), 11.82 (s, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ = 16.3,

119.0, 119.2, 121.0, 122.3, 139.6, 141.9, 142.5, 142.9, 144.0, 151.4, 154.9; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 247 (62), 217 (100), 202 (8), 182 (7), 181 (40); HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{12}H_{10}N_3O^{35}Cl$: 247.0512; znaleziona: 247.0513.



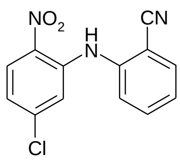
***N*-arylo-2-nitrozoanilina 64.** Otrzymano wg procedury B. Ciemny osad, tt 124-125 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ= 2.5 (s, 3H), 7.11 (dd, *J* = 4.9, 7.4 Hz, 1 H), 7.28 (dd, *J* = 2.1, 8.9 Hz, 1 H), 7.74-7.76 (m, 1 H), 8.29-8.32 (m, 1 H), 8.53 (bs, 1 H), 9.12 (d, *J* = 2.1, 1 H), 11.86 (bs, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ = 16.6, 118.0, 119.2, 120.2, 122.3, 139.3, 140.1, 142.5, 142.9, 143.9, 151.4, 155.2; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 247 (28), 217 (100), 202 (10), 182 (70), 181 (50); HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{12}H_{10}N_3O^{35}Cl$: 247.0512; znaleziona: 247.0516.



***N*-arylo-2-nitrozoanilina 65.** Otrzymano wg procedury B. Ciemny osad, tt 128-129 °C.

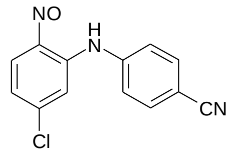
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.37 (ddd, *J* = 1.2, 7.9, 9.1 Hz, 1 H); 7.56 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.67 (ddd, *J* = 1.2, 7.9, 9.1 Hz, 1 H); 7.75 (dd, *J* = 1.2, 7.9 Hz, 1 H), 8.58 (bs, 1 H), 11.4 (bs, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 108.6, 114.4, 115.9, 120.3, 124.9, 126.4, 134.0, 134.1, 134.2; 140.4; 144.8; 155.0. MS (ESI(+), MeOH): *m/z* = 258 $[M+H]^+$; HRMS (ESI(+)) $[M+H]^+$ obliczona dla $C_{13}H_9N_3O\ ^{35}Cl$: 258.0434; znaleziona 258.0426.



***N*-arylo-2-nitroanilina 66.** Otrzymano wg procedury B. Pomarańczowy osad, tt 140-141 °C.

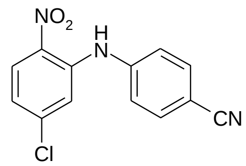
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.9 (dd, *J* = 2.1, 9.1, 1 H); 7.14 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 7.32-7.37 (m, 1 H); 7.64-7.70 (m, 1 H); 7.75 (dd, *J* = 1.4, 7.8 Hz, 1 H), 7.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 8.21 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 9.67 (s, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 108.4, 115.9, 116.0, 120.0, 123.9, 125.9, 128.2, 134.1, 134.2; 141.4; 141.5;

142.4. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 273 (100), 241 (11), 239 (28), 228 (23), 192 (58); HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{13}H_8N_3O_2{}^{35}Cl$: 273.0305; znaleziona: 273.0302.



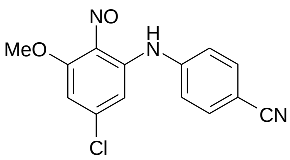
***N*-arylo-2-nitrozoanilina 67.** Otrzymano wg procedury A, czas reakcji 70 min. Ciemnoczerwony osad, tt 205–206 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.7-7.75 (m, 3 H), 7.37-7.42 (m, 1 H), 7.31 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.09 (dd, *J* = 2.0, 8.7 Hz, 1 H), 8.56 (bs, 1 H), 11.42 (bs, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 108.9, 114.4, 118.3, 120.4, 123.3, 133.9, 141.7, 145.1, 155.1; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 257 (22), 240 (100), 226 (46), 192 (47), 164 (19); HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{13}H_8N_3O^{35}Cl$: 257.0356; znaleziona: 257.0356.



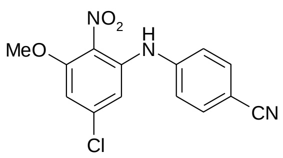
***N*-arylo-2-nitroanilina 68.** Otrzymano wg procedury A, czas reakcji 70 min. Pomarańczowy osad, tt 234 °C.

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.16 (dd, *J* = 2.0, 8.8, 1 H); 7.4 (d, *J* = 8.9, 2 H); 7.78 (d, *J* = 8.9, 2 H); 7.45 (d, *J* = 2.2, 1 H); 8.14 (d, *J* = 8.9, 1 H); 9.48 (s, 1H). ^{13}C-NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ = 104.5; 119.1; 119.2; 120.3; 121.1; 128.2; 133.7; 136.1; 139.1; 140.0; 144.8. MS (EI, 70 eV): 273 ($[M]^+$ (100), 256 (15), 239 (38), 228 (27). HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{13}H_8N_3O_2{}^{35}Cl$: 273.0305; znaleziona: 273.0304.



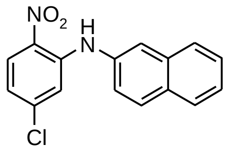
***N*-arylo-2-nitrozoanilina 69.** Otrzymano wg procedury B. Ciemnoczerwony osad, tt 110-112 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.11 (s, 3 H), 6.44 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 6.56-6.59 (m, 1 H), 6.66 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 7.26-7.31 (m, 2 H), 7.61-7.66 (m, 2 H), 12.78 (bs, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$)[3]: δ = 57.1, 102.1, 105.5, 109.4, 118.2, 124.5, 131.5, 133.8, 141.4, 147.7, 148.4, 164.5; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 287 (100), 272 (31), 258 (42), 235 (16), 222 (22), 213 (35), 206 (10); HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{14}H_{10}N_3O_2{}^{35}Cl$: 287.0462; znaleziona: 287.0459.



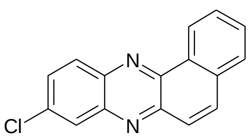
***N*-arylo-2-nitrooanilina 70.** Otrzymano wg procedury B. Ciemnopomarańczowy osad, tt 123-125 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.14 (s, 3 H), 6.46 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 6.46-6.5 (m, 1 H), 6.68 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.22-7.24 (m, 2 H), 7.61-7.65 (m, 2 H), 9.62 (bs, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$)[3]: δ = 57.3, 101.9, 104.3, 110.1, 118.2, 123.8, 131.5, 133.9, 140.4, 147.4, 148.4, 154.9; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 303 (100), 272 (21), 258 (12), 235 (13), 222 (42), 213 (5), 206 (15); HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{14}H_{10}N_3O_3{}^{35}Cl$: 303.0522; znaleziona: 303.0527.



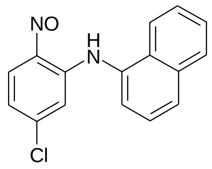
***N*-arylo-2-nitroanilina 71.** Otrzymano wg procedury A, kończąc reakcję w rozc. HCl, czas reakcji 40 min. Czerwony olej.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.73 (dd, *J* = 2.0, 9.0 Hz, 1 H), 6.83 (dd, *J* = 2.5, 9.0 Hz, 1 H), 6.88 (dd, *J* = 2.5, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 7.2 (d, 2.0 Hz, 1H), 7.90-7.94 (m, 1 H), 8.29-8.34 (m, 1 H), 8.68 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 9.35-9.40 (m, 1 H), 9.68 (s, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 114.8, 115.3, 122.1, 123.6, 125.1, 125.4, 127.1, 127.5, 128.1, 129.5, 129.6, 129.7, 131.7, 134.3, 142.5, 143.9; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 298 (67), 281 (18), 266 (46), 264 (100), 251 (17); HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{16}H_{11}N_2O_2{}^{35}ClNa$: 321.0492; znaleziona: 305.0495.



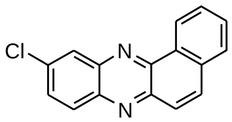
Fenazyna 72. Otrzymano wg procedury A, kończąc reakcję w rozc. HCl, czas reakcji 40 min. Żółty osad, tt 185-187 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.89-7.95 (m, 2 H), 8.00 (d, *J* = 9.3 Hz, 1 H), 8.02 (dd, *J* = 9.1, 2.4 Hz, 1 H), 8.13-8.17 (m, 1H), 8.28 (dd, *J* = 9.3, 0.6 Hz, 1 H), 8.35 (dd, *J* = 9.1, 0.6 Hz, 1 H), 8.47 (dd, *J* = 2.3, 0.4 Hz, 1 H), 9.27-9.30 (m, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ = 124.9, 126.7, 127.7, 128.4, 128.7, 130.0, 130.6, 130.9, 131.3, 133.2, 134.0, 135.0, 140.9, 141.2, 142.3, 143.4; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 264 [M^+] (100), 229 (12), 132 (9); HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{16}H_9N_2{}^{35}Cl$: 264.0454; znaleziona: 264.0458.



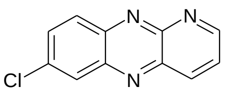
***N*-arylo-2-nitrozoanilina 73**. Otrzymano wg procedury A, kończąc reakcję w rozc. HCl, czas reakcji 40 min. Brązowy osad, tt 94-96 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.79 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.48 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.50-7.59 (m, 3 H), 7.80-7.85 (m, 1 H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.76 (bs, 1 H), 12.32 (bs, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 114.8, 118.8, 122.0, 123.9, 125.5, 125.6, 127.0, 127.3, 128.1, 128.3, 128.6, 129.3, 132.2, 134.6, 144.8, 155.2; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 282 (14), 281 (19), 265 (100), 251 (21), 216 (26); HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{16}H_{11}N_2O^{35}ClNa$: 305.0452; znaleziona: 305.0449.



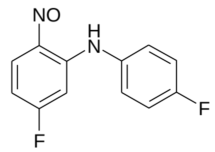
Fenazyna 74. Otrzymano wg procedury A, kończąc reakcję w rozc. HCl, czas reakcji 40 min oraz wg procedury G, czas reakcji 1 h. Żółty osad, tt 185-187 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.89-7.95 (m, 2 H), 8.00 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 8.02 (dd, J = 9.1, 2.4 Hz, 1 H), 8.13-8.17 (m, 1H), 8.28 (dd, J = 9.3, 0.6 Hz, 1 H), 8.35 (dd, J = 9.1, 0.6 Hz, 1 H), 8.47 (dd, J = 2.3, 0.4 Hz, 1 H), 9.27-9.30 (m, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ = 124.9, 126.7, 127.7, 128.4, 128.7, 130.0, 130.6, 130.9, 131.3, 133.2, 134.0, 135.0, 140.9, 141.2, 142.3, 143.4; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 264 [M^+] (100), 229 (12), 132 (9); HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{16}H_9N_2{}^{35}Cl$: 264.0454; znaleziona: 264.0458.



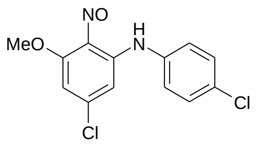
Fenazyna 75. Otrzymano wg procedury A, kończąc reakcję do rozc. HCl, czas reakcji 35 min, oraz wg procedury H, czas reakcji 25 h. Żółty osad, tt 185-186 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.42 (dd, J = 2.0, 4.0 Hz, 1 H), 8.69 (dd, J = 2.0, 8.7 Hz, 1 H), 8.41 (dd, J = 0.5, 2.0 Hz, 1 H), 8.36 (dd, J = 0.5, 9.4 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 2.0, 9.4 Hz, 1 H), 8.01 (dd, J = 4.0, 8.7 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ = 126.9, 127.4, 131.5, 132.9, 136.3, 138.2, 139.4, 142.7, 143.2, 148.8, 157.8; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 215 [M^+] (100), 180 (32), 162 (10); HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{11}H_6N_3{}^{35}Cl$: 215.0250; znaleziona: 215.0248.



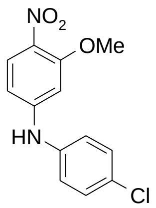
***N*-arylo-2-nitrozoanilina 76.** Otrzymano wg procedury C, czas reakcji 30 min. Zielony osad, tt 100-101 °C.

[1]H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.55-6.60 (m, 1 H), 6.68-6.78 (m, 1 H), 7.11-7.17 (m, 2 H), 7.20-7.24 (m, 2 H), 8.83 (bs, 1 H), 12.11 (bs, 1 H). [13]C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 99.5 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 27 Hz), 107.5 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 25 Hz), 116.8 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 24 Hz), 127.1 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 7 Hz), 132.3, 135.9, 145.0, 154.8, 161.2 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 246 Hz), 168.1 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 260 Hz). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 234 (19), 220 (30), 217 (100), 203 (97). HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{12}H_8N_2OF_2$: 234.0605; znaleziona: 234.0601.



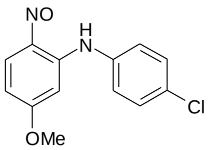
***N*-arylo-2-nitrozoanilina 78.** Otrzymano wg procedury B. Brązowy osad, tt 134–136 °C.

[1]H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.15 (s, 3 H), 6.36 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.54 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.15-7.19 (m, 2 H), 7.38-7.42 (m, 2 H), 13.06 (bs, 1 H). [13]C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 57.0, 100.5, 105.7, 126.6, 130.0, 132.5, 134.2, 134.9, 147.3, 148.4, 164.2. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 296 (100), 284 (21), 279 (99), 265 (60). HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{13}H_{10}N_2O_2{}^{35}Cl_2$: 296.0119; znaleziona: 296.0105.



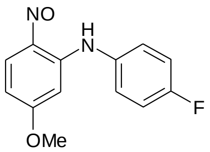
***N*-arylo-4-nitroanilina 79.** Otrzymano wg procedury B. Pomarańczowy osad, tt 145–146 °C.

[1]H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.97 (s, 3 H), 7.02 (dd, J = 1.9, 8.7 Hz, 1 H), 7.09 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.2-7.24 (m, 2 H), 7.4-7.44 (m, 2 H), 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 13.06 (bs, 1 H). [13]C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 56.8, 114.1, 115.1, 118.3, 120.5, 126.1, 130.1, 140.4, 142.6, 143.5, 153.7. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 278 (100), 282 (20), 265 (17), 260 (42). HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{13}H_{11}N_2O_3{}^{35}Cl$: 278.0116; znaleziona: 278.0114.



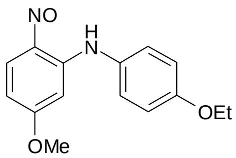
***N*-arylo-2-nitrozoanilina 80.** Otrzymano wg procedury A, czas reakcji 25 min, oraz wg procedury D. Ciemny osad, tt 110-111 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.81 (s, 3 H), 6.34 (bs, 1 H), 6.59 - 6.65 (m, 1 H), 7.20-7.24 (m, 2 H), 7.37-7.41 (m, 2 H), 8.56-8.64 (m, 1 H), 12.77 (s, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 55.9, 93.8, 109.3, 126.1, 129.9, 131.8, 135.6, 136.7, 143.1, 153.8, 167.2. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 262 (30), 245 (100), 216 (16), 202 (13). HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{13}H_{11}N_2O_2{}^{35}Cl$: 262.0509; znaleziona: 262.0510.



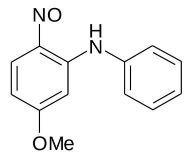
***N*-arylo-2-nitrozoanilina 81.** Otrzymano wg procedury A, kończąc reakcję w rozc. HCl, czas reakcji 45 min. Ciemnozielone kryształy, tt 79-80 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.79 (s, 3 H), 6.24 (s, 1 H), 6.26 (bs, 1 H), 6.61 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 7.0-7.2 (m, 2 H), 7.21-7.35 (m, 2 H), 8.57 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 12.79 (s, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 55.9, 93.6, 109.4, 116.7 (d, J_{CF} = 23 Hz), 127.1 (d, J_{CF} = 8.1 Hz), 132.8, 137.8, 142.7, 153.5, 161 (d, J_{CF} = 246.0 Hz), 167.3. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 246 (64), 229 (100), 215 (39), 200 (28). HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{13}H_{11}N_2O_2F$: 246.0805; znaleziona: 246.0800.



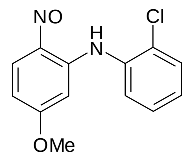
***N*-arylo-2-nitrozoanilina 83.** Otrzymano wg procedury A, kończąc reakcję w rozc. HCl, czas reakcji 70 min oraz wg procedury G, czas reakcji 48 h. Zielony osad, tt 82-83 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.44 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 4.05 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 6.41 (bs, 1 H), 6.57-6.62 (m, 1 H), 6.26-6.29 (m, 2 H), 7.40-7.44 (m, 2 H), 8.56 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 12.93 (bs 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.8, 55.8, 56.4, 92.9, 109.4, 123.9, 126.8, 130.0, 136.6, 138.1, 142.4, 153.8, 167.8. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 272 (45), 255 (100), 243 (12), 227 (68), 212 (27), 198 (20). HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{15}H_{16}N_2O_3$: 272.1161; znaleziona: 272.1155.



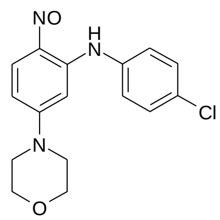
***N*-arylo-2-nitrozoanilina 84.** Otrzymano wg procedury A, kończąc reakcję w rozc. HCl, czas reakcji 45 min, oraz wg procedury D. Zielony osad, tt 66-68 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.79 (s, 3H), 6.41 (bs, 1 H), 6.57-6.62 (m, 1 H), 6.26-6.29 (m, 3 H), 7.40-7.44 (m, 2 H), 8.56 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 12.93 (br s 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 55.9, 93.7, 109.5, 124.8, 126.5, 129.7, 136.9, 137.4, 142.6, 153.6, 167.2. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 228 (26), 211 (100). HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{13}H_{12}N_2O_2$: 228.0899; znaleziona: 228.0889.



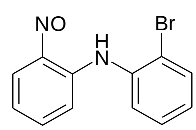
***N*-arylo-2-nitrozoanilina 85.** Otrzymano wg procedury A, kończąc reakcję w AcOH, czas reakcji 45 min. Ciemnozielony osad, tt 98-100 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.21 (s, 3 H), 6.29 (s, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 7.23 (ddd, *J* = 1.4, 7.7, 7.7 Hz, 1 H), 7.29-7.35 (m, 1 H), 7.46-7.54 (m, 2H), 8.67 (bs, 1 H), 12.61 (bs, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 56.0, 109.6, 125.2, 126.1, 127.4, 127.6, 129.4, 130.7, 134.7, 142.7, 167.4 ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 262 [M^+] (8), 245 (13), 227 (100), 216 (8), 188 (12), 184 (15); HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{13}H_{11}N_2O_2Cl$: 262.0509; znaleziona 262.0496.



***N*-arylo-2-nitrozoanilina 86.** Otrzymano wg procedury B oraz wg procedury E. Ciemny osad, tt 191-192 °C.

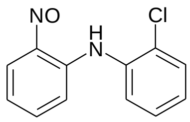
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.39-3.42 (m, 4 H), 3.78-3.82 (m, 4 H), 6.11 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 6.59 (dd, *J* = 9.4, 2.2 Hz, 1 H), 7.18-7.22 (m, 2 H), 7.34-7.38 (m, 2 H), 8.33 (d, *J* = 9.4 Hz, 1 H), 12.90 (s, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 44.7, 66.2, 90.9, 106.8, 126.0, 129.8, 131.2, 136.2, 137.9, 142.3, 152.3, 156.0. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 317 (100), 300 (72), 228 (36). HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{16}H_{16}{}^{35}ClN_3O_2$: 317.0931; znaleziona: 317.0926.



***N*-arylo-2-nitrozoanilina 87**. Otrzymano wg procedury C, kończąc reakcję w rozc. HCl, czas reakcji 1,5 h. Ciemnozielony osad, tt 110-

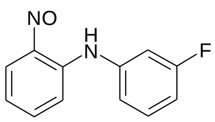
112 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.04-7.14 (m, 3 H), 7.34 (ddd, J = 1.4, 8.0, 8.0 Hz, 1 H), 7.37-7.42 (m, 1 H), 7.48 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1 H), 7.68 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1 H), 8.68 (s, 1H), 11.58 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 115.1, 118.5, 119.1, 125.8, 127.2, 128.2, 133.8, 136.4, 137.9, 156.9 ppm. MS (ESI(+), MeOH): m/z = 299 $[M+Na]^+$; HRMS (ESI(+)) $[M+Na]^+$ obliczona dla $C_{12}H_9N_2ONaBr$: 298.9796; znaleziona 298.9790.



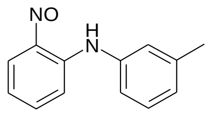
***N*-arylo-2-nitrozoanilina 88.** Otrzymano wg procedury C, kończąc reakcję do AcOH, czas reakcji 1,5 h. Ciemnozielony osad, tt 85-86 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.03-7.08 (m, 1 H), 7.1 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.18 (ddd, J = 1.4, 7.7, 7.7 Hz, 1 H), 7.29 (ddd, J = 1.4, 7.7, 7.7 Hz, 1 H), 7.37-7.42 (m, 1H), 7.48 (dd, J = 1.4, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.49 (dd, J = 1.4, J = 7.9 Hz, 1 H), 8.67 (s, 1H), 11.6 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 115.1, 118.5, 125.5, 126.8, 127.5, 128.7, 130.6, 135.0, 137.9, 142.9, 157.0 ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 232 $[M^+]$ (2), 217 (12), 215 (38), 197 (100), 182 (9), 154 (8); HRMS (EI) m/z obliczona dla $C_{12}H_9N_2OCl$: 232.0403; znaleziona 232.0401.

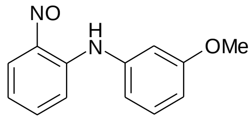


***N*-arylo-2-nitrozoanilina 89.** Otrzymano wg procedury C, kończąc reakcję w rozc. HCl, czas reakcji 1 h. Ciemny olej.

^{1}H NMR (500 MHz, , $CDCl_3$): δ = 6.93 (ddd, J = 2.4, 8.3, 10.6 Hz, 1 H), 6.96-7.02 (m, 1 H), 7.03-7.07 (m, 2 H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.32-7.44 (m, 2 H), 8.66 (bs, 1 H), 11.73 (bs, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 111.4 (d, J_{CF} = 23.6 Hz), 112.8 (d, J_{CF} = 21.3 Hz), 115.0 (d, J_{CF} = 27.6 Hz), 118.4, 119.8 (d, J_{CF} = 3.4 Hz), 130.8 (d, J_{CF} = 9.3 Hz), 132.5, 138.1, 139.0 (d, J_{CF} = 9.8 Hz), 156.7, 162.2, 164.2 (d, J_{CF} = 246.6 Hz). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 217 (1), 216 (8), 199 (100), 185 (89).; HRMS (EI) m/z obliczona dla $C_{12}H_{10}N_2OF$: 217.0777; znaleziona: 217.0774.

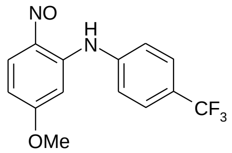


***N*-arylo-2-nitrozoanilina 90**. Związek nietrwały. Otrzymano wg procedury C, czas reakcji 45 min. Wydzielono w postaci surowej, ciemny olej, który bez oczyszczenia użyto do reakcji cyklizacji.



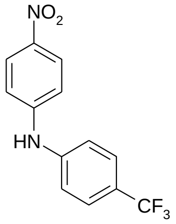
***N*-arylo-2-nitrozoanilina 91**. Otrzymano wg procedury C, czas reakcji 1,5 h. Ciemnoczerwony olej.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 3.78 (s, 3 H), 6.82 (dd, J = 1.8, 7.8 Hz, 1 H), 6.91 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.02 (dd, J = 1.2, 9.1 Hz, 2 H), 7.32-7.39 (m, 2 H), 7.55 (ddd, J = 1.7, 7.0, 8.8 Hz, 1 H), 7.71 (bs, 1 H), 11.42 (bs, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ = 55.2, 109.4, 110.9, 115.8, 116.7, 117.7, 126.1, 128.9, 130.2, 138.9, 139.4, 157.3, 160.2; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 228 (7), 211 (100), 197 (15), 182 (14), 168 (17), 154 (26), 127 (7); HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{13}H_{12}N_2O_2$: 228.0899; znaleziona: 228.0891.



***N*-arylo-2-nitrozoanilina 92.** Otrzymano wg procedury B. Ciemnozielony olej.

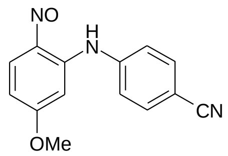
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.85 (s, 3 H), 6.53 (s, 1 H), 6.67 (bs, 1 H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 8.67 (bs, 1 H), 12.69 (s, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 56.01, 94.4, 109.2, 115.3, 119.5, 123.8 (q, J_{CF} = 270.2 Hz), 123.9, 126.1, 127.6, 135.2, 140.9, 143.7, 154.0, 167.4. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 296 (47), 279 (100), 265 (35), 251 (11). HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{14}H_{11}N_2O_2F_3$: 296.0773; znaleziona: 296.0775.



***N*-arylo-4-nitroanilina 93.** Otrzymano wg procedury B. Żółty osad, tt 131-132 °C.

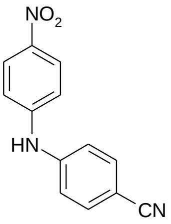
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.85 (s, 3 H), 6.4 (s, 1 H), 7.08 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 8.18 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 8.67 (bs, 1 H), 9.54 (s, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 115.3, 119.6, 126.1, 127.0, 127.1, 142.0 (q, J_{CF} = 259.8 Hz), 148.2. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 282 (100), 252 (45),

236 (22), 216 (17). HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{13}H_9N_2O_2F_3$: 282.0616; znaleziona: 282.0620.



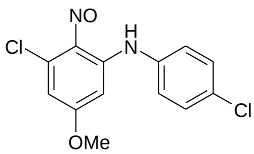
***N*-arylo-2-nitrozoanilina 94.** Otrzymano wg procedury B. Ciemnozielony osad, tt 191°C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.88 (s, 3 H), 6.61 (bs, 1 H), 6.7 (bs, 1 H), 7.4 (d, *J* = 8.4, 2 H), 7.7 (d, *J* = 8.4, 2 H), 8.63 (bs, 1 H), 12.41 (bs, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 56.1, 95.3, 108.4, 109.1, 118.4, 123.4, 133.7, 142.5, 154.2, 167.5. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 253 (58), 237 (26), 236 (100), 222 (40). HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{14}H_{11}N_3O_2$: 253.0851; znaleziona: 253.0855.



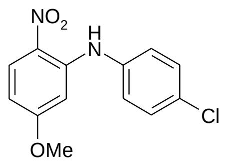
***N*-arylo-4-nitroanilina 95.** Otrzymano wg procedury B. Ciemnożółty osad, tt 203 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.3 (d, *J* = 9.1 Hz, 2 H), 7.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.75 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 8.1 (d, *J* = 9.1 Hz, 2 H), 9.72 (s, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ = 103.0, 113.4, 116.0, 125.8, 139.9, 145.1, 148.1, 152.9. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 239 (100), 209 (68), 193 (47), 192 (69). HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{13}H_9N_3O_2$: 239.0695; znaleziona: 239.0695.



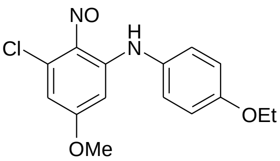
***N*-arylo-2-nitrozoanilina 96.** Otrzymano wg procedury A, kończąc reakcję do rozc. HCl, czas reakcji 1 h, oraz wg procedury G. Brązowy osad, tt 131-132 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.78 (s, 3 H), 6.20 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 6.71 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 7.17-7.21 (m, 2 H), 7.39-7.42 (m, 2 H), 13.40 (bs, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 56.2, 93.0, 110.5, 126.6, 130.0, 132.5, 135.1, 138.3, 146.9, 149.7, 167.1.MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 296 (73), 279 (100), 265 (30), 231 (24). HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{13}H_{10}N_2O_2{}^{35}Cl_2$: 296.0119; znaleziona: 296.0120.



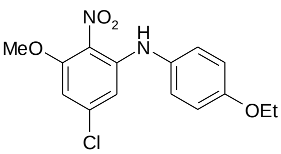
***N*-arylo-2-nitroanilina 97.** Otrzymano wg procedury A, kończąc reakcję w rozc. HCl, czas reakcji 1 h. Pomarańczowy osad, tt 142-143 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.76 (s, 3 H), 6.37 (dd, *J* = 2.6, 9.5 Hz, 1 H), 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.37-7.41 (m, 2 H), 8.20 (d, *J* = 9.5 Hz, 1 H), 9.67 (bs, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 55.7, 97.6, 106.6, 113.0, 116.8, 125.9, 129.2, 129.9, 131.2, 145.2, 165.6. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 278 (100), 246 (13), 244 (35), 231 (12), 197 (18). HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{13}H_{11}{}^{35}ClN_2O_3$: 278.0458; znaleziona: 278.0463.



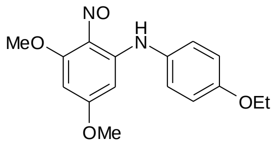
***N*-arylo-2-nitrozoanilina 98.** Otrzymano wg procedury A, kończąc reakcję w AcOH, czas reakcji 1 h oraz wg procedury D. Ciemny osad, tt 130-137 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.44 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 4.05 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 6.13 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 6.65 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 6.91-6.95 (m, 2 H), 7.12-7.16 (m, 2 H), 13.55 (bs, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.8, 56.0, 63.8, 92.9, 110.4, 115.5, 126.9, 128.6, 140.0, 146.1, 149.6, 157.9, 166.8. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 306 (66), 289 (80), 261 (100), 246 (42). HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{15}H_{15}N_2O_3{}^{35}Cl$: 306.0771; znaleziona: 306.0762.



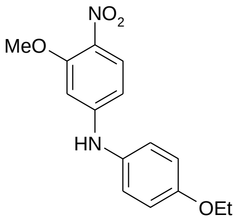
***N*-arylo-2-nitroanilina 99.** Otrzymano wg procedury D. Pomarańczowy osad, tt 169-170 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.43 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 3.9 (s, 3 H), 4.05 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 6.31 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 6.51 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 6.88-7.0 (m, 2 H), 7.09-7.13 (m, 2 H), 7.84 (bs, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.8, 56.8, 63.8, 101.9, 107.3, 115.6, 126.4, 131.2, 139.8, 143.7, 155.6, 157.1. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 322 (100), 293 (54), 275 (4), 246 (11). HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{15}H_{15}N_2O_4{}^{35}Cl$: 322.0720; znaleziona: 322.0709.



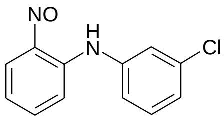
***N*-arylo-2-nitrozoanilina 100**. Otrzymano wg procedury B. Brązowy osad, tt 165-167 °C.

[1]H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.43 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 4.05 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 4.05 (s, 3 H), 5.83 (AB, *J* = 2.4 Hz, 2 H), 6.90-6.94 (m, 2 H), 7.13-7.17 (m, 2 H), 13.97 (s, 1 H). [13]C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.8, 55.8, 56.4, 63.7, 85.8, 89.8, 115.3, 126.7, 129.3, 140.4, 147.0, 157.6, 164.3, 169.5. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 302 (100), 285 (61), 257 (80), 242 (50). HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{16}H_{18}N_2O_4$: 302.1267; znaleziona: 302.1262.



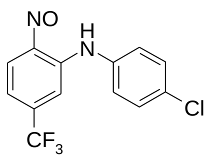
***N*-arylo-4-nitroanilina 101.** Otrzymano wg procedury B. Pomarańczowy osad, tt 175-176 °C.

[1]H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.44 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 4.05 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 4.05 (s, 3 H), 6.13 (s, 1 H), 6.31-6.36 (m, 2 H), 6.9-6.94 (m, 2 H), 7.1-7.17 (m, 2 H), 7.91-7.99 (m, 1 H). [13]C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.8, 56.2, 63.8, 96.6, 105.5, 115.5, 125.6, 129.3, 130.0, 131.8, 152.5, 156.7, 156.5. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 288 (100), 284 (21), 257 (20), 241 (30). HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{15}H_{16}N_2O_4$: 288.1227; znaleziona: 288.1235.



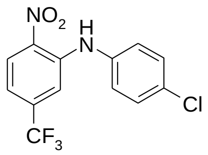
***N*-arylo-2-nitrozoanilina 103.** Otrzymano wg procedury C, kończąc reakcję w rozc. HCl, czas reakcji 30 min. Ciemny osad, tt 78-79 °C.

[1]H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.06 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.14-7.25 (m, 3 H), 7.27-7.3 (m, 1 H), 7.34 (t, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.36-7.44 (m, 1 H), 8.68 (bs, 1 H), 11.72 (bs, 1 H); [13]C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 114.9, 118.4, 118.5, 122.5, 124.4, 126.1, 130.6, 132.6, 135.2, 138.1, 138.7, 156.7; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 233 (5), 232 (7), 215 (100), 201 (45), 197 (15), 167 (53), 166 (24); HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{12}H_9N_2O^{35}Cl$: 233.0482; znaleziona: 233.0477.



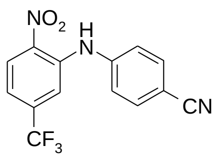
***N*-arylo-2-nitrozoanilina 105.** Otrzymano wg procedury A, kończąc reakcję w rozc. HCl, czas reakcji 1 h. Ciemny krystaliczny osad, tt 84-85 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.18-7.28 (m, 3 H), 7.33 (s, 1 H), 7.4-7.56 (m, 2 H), 8.88 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 11.56 (bs, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 113.2, 113.3, 114.1 (d, J_{CF} = 10 Hz), 122.7 (q, J_{CF} = 272.5 Hz), 126.0, 130.2, 132.5, 134.9, 137.4, 137.8 (d, J_{CF} = 32.1 Hz), 155.7. MS (ESI(+), MeOH): m/z = 301 $[M+H]^+$; HRMS (ESI(+)) $[M+H]^+$ obliczona dla $C_{11}H_9N_2O\ ^{35}ClF_3$: 301.1496; znaleziona 301.1490.



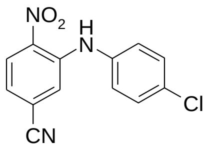
***N*-arylo-2-nitroanilina 106.** Otrzymano wg procedury A, kończąc reakcję w rozc. HCl, czas reakcji 1 h. Pomarańczowy krystaliczny osad, tt 161 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.16 (dd, J = 1.4, 8.7 Hz, 1 H), 7.3-7.35 (m, 4H), 7.51 (d, J = 1.1 Hz, 1 H), 8.1 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 8.65 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 9.03 (bs, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 111.7, 113.5, 114.8 (d, J_{CF} = 16 Hz), 122.4 (q, J_{CF} = 271.5 Hz), 125.9, 130.3, 132.7, 134.3, 137.8, 141.1 (d, J_{CF} = 33.2 Hz), 155.7. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 316 (100), 284 (10), 282 (25), 269 (41). HRMS (EI) m/z obliczona dla $C_{13}H_8N_2O_2{}^{35}ClF_3$: 316.0226; znaleziona: 316.0236.



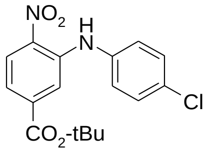
***N*-arylo-2-nitroanilina 107.** Otrzymano wg procedury C. Pomarańczowy osad, tt 93-94 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.18 (dd, J = 1.7, 8.7 Hz, 1 H), 7.34-7.38 (m, 2 H), 7.66 (s, 1 H), 7.71-7.75 (m, 2 H), 8.35 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 9.5 (bs, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 115.9, 118.3, 122.0, 122.6 (q, J_{CF} = 271.9 Hz), 128.0, 131.7 (d, J_{CF} = 16.6 Hz), 134.1, 136.5 (d, J_{CF} = 20.7 Hz), 140.0, 142.6. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 307 (45), 273 (100), 260 (21), 240 (2). HRMS (EI) m/z obliczona dla $C_{14}H_8N_3O_2F_3$: 307.0569; znaleziona: 307.0576.



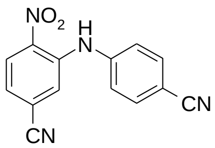
***N*-arylo-2-nitroanilina 108.** Otrzymano wg procedury A, kończąc reakcję w rozc. HCl, czas reakcji 2 h. Pomarańczowy osad, tt 133°C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.01 (dd, J = 1.5, 8.5 Hz, 1 H), 7.18-7.24 (m, 2 H), 7.38 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.42-7.5 (m, 2 H), 8.3 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 9.41 (bs, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 56.1, 95.3, 108.4, 109.1, 118.4, 123.4, 133.7, 142.5, 154.2, 167.5. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 253 (58), 237 (26), 236 (100), 222 (40). HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{14}H_{11}N_3O_2$: 253.0851; znaleziona: 253.0855.



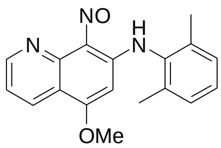
***N*-arylo-2-nitroanilina 109.** Otrzymano wg procedury A, czas reakcji 1 h. Ciemny osad, tt 103 °C.

^{1} H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,6 (s, 9H), 7.18-7.24 (m, 2 H), 7.38-7.44 (m, 2 H), 7.83 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.1-8.18 (m, 1H), 8.19-8.3 (m, 2H). ^{13} C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 28, 82.5, 114.6, 117.8, 123.3, 125.3, 126.8, 129.9, 130.4, 136.9, 138.2, 142, 163.8. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 348 (16), 275 (3), 259 (100), 240 (25), 228 (11), 201 (13). HRMS (EI): m/z [M]+ obliczona dla $C_{17}H_{17}O_4N_2{}^{35}Cl$: 348.0926; znaleziona: 348.0935.



***N*-arylo-2-nitroanilina 110**. Otrzymano wg procedury B. Pomarańczowy osad, tt 139-140 °C.

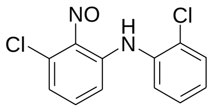
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.36-7.4 (m, 2H), 7.53 (dd, J = 1.5, 8.5 Hz, 1 H), 7.75-7.79 (m, 2 H), 7.94 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.22 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 9.45 (s, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ = 104.7, 117.6, 117.7, 119.6, 120.2, 124.5, 125.6, 127.8, 134.2, 138.1, 140.8, 145.5. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 264 (100), 247 (14), 230 (22), 219 (17). HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{14}H_8N_4O_2$: 264.0647; znaleziona: 264.0644.



***N*-arylo-2-nitrozoanilina 111.** Otrzymano wg procedury B. Zielony osad, tt 162-164 °C.

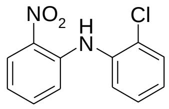
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.11 (s, 6H), 3.8 (s, 3H), 5.65 (s, 1H), 7.26 (s, 3H), 7.61 (dd, J = 5.0, 8.5 Hz, 1 H), 8.35 (dd, J = 1.5, 8.5 Hz, 1 H), 8.97

(dd, J = 1.5, 5.0 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ = 17.8, 56.7, 91.1, 116.3, 121.7, 127.7, 128.6, 131.0, 133.8, 134.3, 143.3, 146.1, 148.9, 152.5, 163.3; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 307 (40), 292 (100), 278 (13), 276 (52), 262 (18), 247 (16), 232 (21); HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{18}H_{17}N_3O_2$: 307.1321; znaleziona: 307.1325.



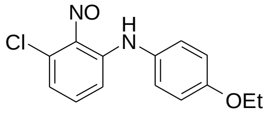
***N*-arylo-2-nitrozoanilina 112.** Otrzymano wg procedury C, czas reakcji 40 min. Ciemnobrązowy osad, tt 157-159 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.89 (dd, J = 0.9, 8.9 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 0.9, 8.0 Hz 1 H), 7.22-7.33 (m, 3 H), 7.4 (dd, J = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 12.5 (s, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 114.8, 119.4, 126.8, 127.6, 127.9, 129.6, 130.7, 132.2, 134.1, 138.4, 145.5, 152.7 ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 266 [M^+] (4), 251 (11), 235 (25), 231 (100), 216 (16), 201 (32); HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{12}H_8N_2OCl_2$: 266.0014; znaleziona 266.0007.



***N*-arylo-2-nitroanilina 113.** Otrzymano wg procedury C, czas reakcji 40 min. Ciemnopomarańczowy osad, tt 164-165 °C.

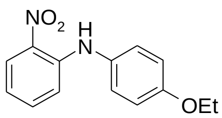
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.83-6.87 (m, 1H), 7.13-7.19 (m, 2H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.46 (dd, J = 1.2, 8.7 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 1.5, 8.1 Hz 1 H), 7.87 (dd, J = 1.2, 8.1 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 1.5, 8.7 Hz, 1H), 9.43 (s, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 116.2, 118.4, 124.4, 125.6, 126.1, 128.7, 130.6, 131.9, 134.2, 135.6, 136.2, 141.5 ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 248 [M^+] (100), 214 (20), 235 (25), 201 (40), 196 (29), 183 (10); HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{12}H_8N_2O_2Cl$: 248.0342; znaleziona 248.0353.



***N*-arylo-2-nitrozoanilina 114.** Otrzymano wg procedury C, czas reakcji 30 min. Ciemny osad, tt 135-138 °C.

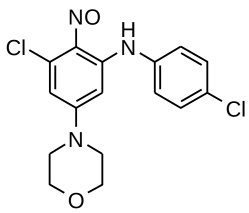
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.44 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 4.05 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 4.05 (s, 3 H), 6.89-6.95 (m, 3 H), 7.01 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.21 (t, J = 8.7 Hz, 1 H), 13.02 (bs, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.8, 63.8, 115.4, 115.5, 115.6, 118.2, 125.8, 126.9, 128.4, 135.1, 138.3, 144.6, 152.4, 158.0. MS (EI, 70

eV): *m/z* (%) = 276 (29), 262 (31), 258 (100), 245 (20). HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{14}H_{13}N_2O_2{}^{35}Cl$: 276.0666; znaleziona: 276.0654.



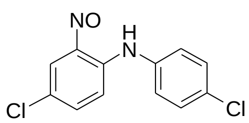
***N*-arylo-2-nitroanilina 115.** Otrzymano wg procedury C z 2-fluoronitrobenzenu, czas reakcji 30 min. Pomarańczowy osad, tt 82-83 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.44 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 4.05 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 6.66-6.76 (m, 1 H), 6.89-6.97 (m, 2 H), 7.0 (dd, *J* = 1.1, 8.7 Hz, 1 H), 7.13-7.21 (m, 2 H), 7.27-7.36 (m, 1H), 8.18 (dd, *J* = 1.6, 8.7 Hz, 1H), 9.39 (bs, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.8, 63.8, 115.5, 115.8, 116.7, 126.6, 127.1, 131.0, 132.5, 135.7, 144.5, 157.3. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 258 (100), 230 (32), 196 (21), 183 (31). HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{14}H_{14}N_2O_3$: 258.1004; znaleziona: 258.1009.



***N*-arylo-2-nitrozoanilina 116.** Otrzymano wg procedury E. Brązowy osad, tt 210 °C.

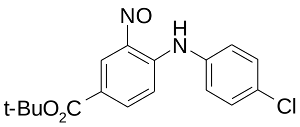
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.37-3.40 (m, 4 H), 3.77-3.81 (m, 4 H), 5.96 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 6.71 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 7.16-7.20 (m, 2 H), 7.34-7.39 (m, 2 H), 13.40 (bs, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 46.7, 66.1, 89.8, 107.6, 126.4, 129.9, 131.8, 135.8, 139.4, 146.9, 148.2, 155.7. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 351 (100), 334 (37), 320 (27), 262 (46). HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{16}H_{15}{}^{35}ClN_3O_2$: 351.0541; znaleziona: 351. 0536.



***N*-arylo-2-nitrozoanilina 117.** Otrzymano wg procedury C, kończąc reakcję w rozc. HCl, czas reakcji 40 min. Ciemny osad, tt 126–128 °C.

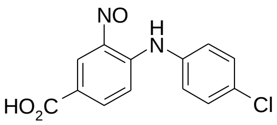
^{1} H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.1 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 7.18-7.22 (m, 2 H), 7.3 (dd, *J* = 2.5, 9.0 Hz, 1 H), 7.35-7.45 (m, 2 H), 8.57 (bs, 1 H), 11.59 (bs, 1 H). ^{13} C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 113.8, 121.1, 125.6, 130.2, 133.0, 135.8, 140.6, 143.9, 154.9, 155.8. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 268 (7), 266 (11), 251 (66), 249 (100), 237 (18), 235 (26), 201

(22). HRMS (EI): m/z [M] + obliczona dla $C_{12}H_8ON_2{}^{35}Cl_2$: 266.0014; znaleziona: 266.0022.



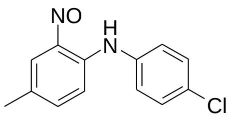
***N*-arylo-2-nitrozoanilina 118.** Otrzymano wg procedury C, kończąc reakcję w rozc. HCl, czas reakcji 40 min. Ciemny osad, tt 103 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.6 (s, 9H), 7.08 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 7.19-7.23 (m, 2 H), 7.39-7.43 (m, 2 H), 7.97 (dd, J = 1.9, 9.1, 1 H), 9.42 (bs, 1 H), 11.82 (bs, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 28.3, 81.5, 114.6, 122.1, 126.3, 130.0, 132.5, 135.0, 137.8, 155.5, 164.3. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 332 (6), 275 (11), 259 (100), 241 (29), 228 (11), 201 (11). HRMS (EI): m/z [M] + obliczona dla $C_{17}H_{17}O_3N_2{}^{35}Cl$: 332.0928; znaleziona: 332.0936.



***N*-arylo-2-nitrozoanilina 119.** Otrzymano wg procedury C, kończąc reakcję w rozc. HCl, czas reakcji 1 h. Ciemny osad, tt 99 °C.

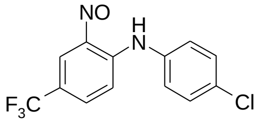
^{1} H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.14 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 8.0 (dd, J = 0.8, 2.3, 1 H), 8.15 (d, J = 0.8 Hz, 1 H), 12.80 (bs, 1 H). ^{13} C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 82.5, 116.3, 122.8, 124.3, 131.0, 132.5, 135.6, 137.7, 154.6, 163.9. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 332 (6), 276 (13), 259 (100), 241 (25), 228 (7), 201 (16). HRMS (EI): m/z $[M]^+$ obliczona dla $C_{13}H_9O_3N_2{}^{35}Cl$: 276.0828; znaleziona: 276.0836.



***N*-arylo-2-nitrozoanilina 120.** Otrzymano wg procedury C, czas reakcji 2 h. Ciemny osad, tt 85-86 °C.

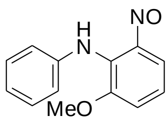
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.42 (s, 3 H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.2 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.21-7.24 (m, 1 H), 7.34-7.39 (m, 2 H), 8.41 (bs, 1 H), 11.82 (bs, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$)[3]: δ = 17.5, 113.9, 118.5, 126.7, 127.3, 127.8, 132.5, 134.1, 134.9, 142.2, 144.8, 155.6; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 245 (15), 233 (20),

231 (90), 230 (11), 229 (100), 214 (17), 180 (15); HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{13}H_{11}N_2O^{35}Cl$: 247.0604; znaleziona: 247.0607.

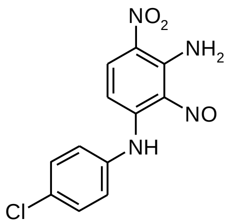


***N*-arylo-2-nitrozoanilina 121.** Otrzymano wg procedury C, kończąc reakcję w rozc. HCl, czas reakcji 40 min. Ciemny osad, tt 110 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.16 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 7.2-7.25 (m, 2 H), 7.41-7.45 (m, 2 H), 7.54 (dd, *J* = 2.3, 9.2 Hz, 1 H), 7.0-7.2 (m, 2 H), 9.06 (bs, 1 H), 11.72 (bs, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 116.2, 120.1, 120.4, 123.6 (q, J_{CF} = 269.5 Hz), 126.4 (d, J_{CF} = 8.3 Hz), 130.2 (d, J_{CF} = 11.8 Hz), 132.8, 133.3, 133.4 (d, J_{CF} = 3.0 Hz), 134.7, 154.6. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 300 (17), 285 (33), 283 (100), 265 (17). HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{13}H_8N_2OF_3$: 300.0277; znaleziona: 300.0279.

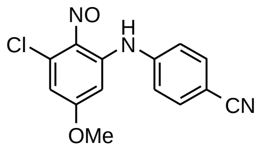


***N*-arylo-2-nitrozoanilina 122**. Związek nietrwały. Otrzymany wg procedury C. Wydzielono surowy produkt, który bez oczyszczenia użyto do reakcji cyklizacji.



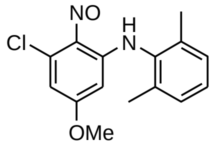
***N*-arylo-2-nitrozoanilina 124**. Otrzymany wg procedury B. Brązowe kryształy, tt 218-220 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, 80 °C): δ = 6.27 (d, *J* = 9.8 Hz, 1 H), 7.43-7.47 (m, 2 H), 7.50-7.54 (m, 2 H), 8.18 (d, *J* = 9.8 Hz, 1 H), 8.72 (bs, 1 H), 10.58 (bs, 1 H), 12.20 (bs, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6, 80 °C): δ = 101.7, 122.4, 127.5, 127.9, 129.9, 131.9, 136.2, 138.5, 146.5. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 292, (30), 275 (100), 229 (36), 215 (25). HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{12}H_9N_4O_3{}^{35}Cl$: 292.0363; znaleziona: 292.0349.



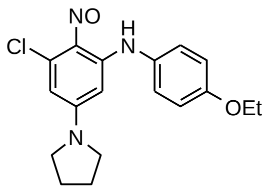
***N*-arylo-2-nitrozoanilina 129.** Otrzymano wg procedury D. Brązowy osad, tt 189-190 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, CDCl$_3$): δ = 3.85 (s, 3 H), 6.42 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.81 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.36-7.40 (m, 2 H), 7.69-7.73 (m, 2 H), 13.17 (bs, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl$_3$): δ = 56.4, 93.8, 109.5, 110.7, 118.2, 124.5, 133.8, 135.6, 141.6, 148.1, 149.9, 167.4. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 287 (81), 270 (100), 258 (43), 207 (38). HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{14}H_{10}N_3O_2{}^{35}Cl$: 387.0462; znaleziona: 287.0469.



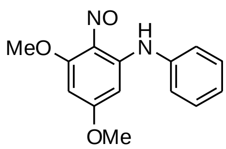
***N*-arylo-2-nitrozoanilina 131.** Otrzymano wg procedury D. Zielony osad, tt 138-141 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, CDCl$_3$): δ = 2.11 (s, 6 H), 3.67 (s, 3 H), 5.48 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.66 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.12-7.21 (m, 3 H), 13.17 (bs, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl$_3$): δ = 18.1, 56.0, 92.7, 110.0, 128.1, 128.7, 133.4, 135.5, 140.1, 146.3, 149.8, 167.1. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 290 (18), 275 (100), 258 (9), 230 (4). HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{15}H_{15}N_2O_2{}^{35}Cl$: 290.0822; znaleziona: 290.0829.



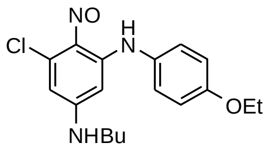
***N*-arylo-2-nitrozoanilina 133.** Otrzymano wg procedury D. Ciemny osad, tt 170-172 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, CDCl$_3$): δ = 1.43 (t, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.98 - 2.06 (m, 4 H), 3.06-3.66 (m, 4 H), 4.04 (q, J = 6.8 Hz, 2 H), 5.61 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.50 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.87-6.91 (m, 2 H), 7.13-7.17 (m, 2 H), 13.49 (bs, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl$_3$): δ = 14.8, 25.1, 48.2, 63.7, 88.1, 108.1, 115.2, 126.6, 130.0, 141.7, 145.7, 147.9, 153.0, 157.1. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 345 (100), 331 (29), 300 (58), 285 (19). HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{18}H_{20}N_3O_2{}^{35}Cl$: 345.1244; znaleziona: 345.1235.



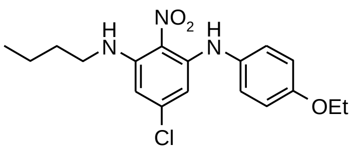
***N*-arylo-2-nitrozoanilina 136.** Otrzymano wg procedury D. Ciemny osad, tt 126-128 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 3.80 (s, 3 H), 4.01 (s, 3 H), 6.02 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.12 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.27-7.30 (m, 1 H), 7.36-7.39 (m, 2 H), 7.43-7.48 (m, 2 H), 13.61 (bs, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ = 56.1, 56.5, 88.1, 90.2, 124.6, 126.2, 129.7, 136.7, 137.2, 146.8, 164.3, 169.5. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 258 (100), 241 (73), 227 (41), 198 (23). HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{14}H_{14}N_2O_3$: 258.1004; znaleziona: 258.1015.



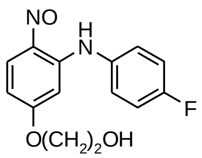
***N*-arylo-2nitrozoanilina 137.** Otrzymano wg procedury D. Ciemnobrązowy osad, tt 172-175 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, CDCl$_3$): δ = 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.32 - 1.41 (m, 2 H), 1.43 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.53-1.61 (m, 2 H), 3.05-3.12 (m, 2 H), 4.04 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 5.10 (bs, 1 H), 5.67 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.39-6.42 (m, 1 H), 6.89-6.93 (m, 2 H), 7.12-7.16 (m, 2 H), 13.7 (s, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl$_3$): δ = 13.7, 14.8, 20.0, 30.9, 42.9, 63.7, 87.0, 109.5, 115.3, 126.7, 129.6, 142.6, 145.3, 147.9, 155.0, 157.4. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 347 (59), 333 (100), 302 (45), 290 (68). HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{18}H_{22}N_3O_2{}^{35}Cl$; 347.1401; znaleziona 347.1403.



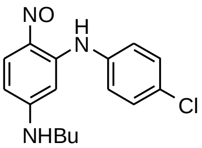
***N*-arylo-2-nitroanilina 138.** Otrzymano wg procedury D. Ciemnopomarańczowy osad, tt 111-113 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, CDCl$_3$): δ = 0.99 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.44 (t, J = 7.4 Hz, 3 H), 1.46-1.53 (m, 2 H), 1.69-1.75 (m, 2 H), 3.18-3.24 (m, 2 H), 4.06 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 5.96 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.02 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.91-6.95 (m, 2 H), 7.13-7.16 (m, 2 H), 8.7 (bs, 1 H), 10.06 (s, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl$_3$): δ = 13.7, 14.8, 20.3, 30.7, 42.4, 63.7, 99.3, 100.1, 115.5, 120.4, 127.5, 131.0, 143.5, 148.3, 148.5, 157.5. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 363 (100), 334 (13), 316 (21), 300 (16), 286 (12). HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{18}H_{22}N_3O_3{}^{35}Cl$; 363.1350; znaleziona 363.1346.



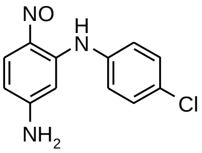
***N*-arylo-2-nitrozoanilina 139.** Otrzymano wg procedury D. Ciemnozielony osad, tt 120-121 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.95 (t, J = 4.6 Hz, 2 H), 4.06 (t, J = 4.6 Hz, 2 H), 6.26 (bs, 1 H), 6.64 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.09-7.16 (m, 2 H), 7.19-7.26 (m, 2 H), 8.6 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 12.69 (bs, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 60.9, 69.9, 94.6, 109.0, 116.7 (d, J_{CF} = 23 Hz), 127.1 (d, J_{CF} = 8.6 Hz), 132.7, 137.4, 143.1, 153.8, 161 (d, J_{CF} = 246.1 Hz), 166.2. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 276 (100), 262 (64), 259 (59). HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{14}H_{13}N_2O_3F$: 276.0910; znaleziona: 276.0916.



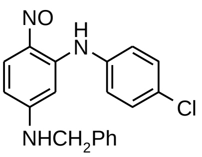
***N*-arylo-2-nitrozoamina 140.** Otrzymano wg procedury E. Ciemny osad, tt 167-168 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.94 (t, J = 7.7 Hz, 3 H), 1.36-1.44 (m, 2 H), 1.58-1.64 (m, 2 H), 3.12-3.18 (m, 2 H), 5.31 (bs, 1 H), 5.89 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 6.27-6.31 (m, 1 H), 7.19-7.23 (m, 2 H), 7.32-7.36 (m, 2 H), 8.08 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 13.35 (bs, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 13.69, 20.04, 31.0, 42.9, 87.7, 109.6, 125.9, 129.6, 129.7, 130.9, 136.4, 139.9, 141.7, 151.9, 155.7. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 303 (100), 286 (78), 229 (77), 209 (29). HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{16}H_{18}N_3O^{35}Cl$: 303.1138; znaleziona: 303.1135.



***N*-arylo-2-nitrozoanilina 142.** Otrzymano wg procedury F. Ciemnoczerwony osad, tt 197 °C.

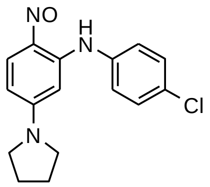
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 4.71 (s, 2 H), 5.99 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.32 (dd, J = 2.2, 9.0 Hz, 1 H),7.17-7.21 (m, 2 H), 7.34-7.38 (m, 2 H), 8.28 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 12.95 (bs, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ = 91.7, 108.9, 126.3, 129.7, 131.4, 136.1, 138.8, 143.3, 152.8, 155.1. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 247 (56), 230 (100), 216 (54). HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{12}H_{10}N_3O^{35}Cl$: 247.0512; znaleziona: 247.0506.



***N*-arylo-2-nitrozoanilina 143.** Otrzymano wg procedury E. Ciemny osad, tt 194-196 °C.

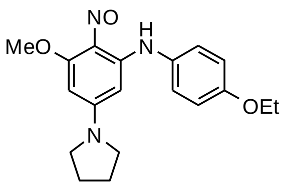
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.36 (d, J = 5.4 Hz, 2 H), 5.30 (bs, 1

H), 5.87 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 6.34 (dd, *J* = 2.2, 9.1 Hz, 1 H), 6.95-7.01 (m, 2 H), 7.22-7.25 (m, 2 H), 7.32-7.41 (m, 3 H), 8.20 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 13.20 (bs, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 47.5, 125.7, 127.2, 128.0, 128.5, 128.8, 129.0, 129.6, 130.9, 136.2, 136.6, 138.8, 142.1, 152.4, 154.8. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 337 (80), 320 (34), 91 (100). HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{19}H_{16}N_3O^{35}Cl$: 337.0982; znaleziona: 337.0987.



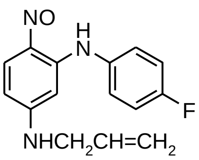
***N*-arylo-2-nitrozoanilina 144.** Otrzymano wg procedury E. Zielony osad, tt 200-202 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.01-2.07 (m, 4 H), 3.2-3.7 (m, 4 H), 5.86 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 6.38 (dd, *J* = 2.2, 9.3 Hz, 1 H), 7.21-7.25 (m, 2 H), 7.32-7.36 (m, 2 H), 8.15 (d, *J* = 9.3, 1 H), 13.12 (s, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 25.2, 48.3, 89.1, 107.7, 125.7, 129.6, 130.6, 136.9, 138.9, 142.1, 151.8, 153.5. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 301 (81), 287 (100), 285 (21), 270 (39). HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{16}H_{16}N_3O^{35}Cl$: 301.0982; znaleziona: 301.0985.



***N*-arylo-2-nitrozoanilina 145.** Otrzymano wg procedury E. Ciemnoczerwony osad, tt 168-169 °C.

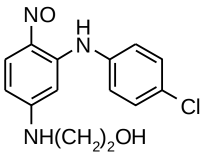
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.43 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 1.90 - 2.04 (m, 4 H), 3.2-3.7 (m, 4 H), 4.01 (s, 3 H), 4.03 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 5.42 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 5.56 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 6.86-6.90 (m, 2 H), 7.15 -7.18 (m, 2 H), 13.84 (bs, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.8, 25.1, 48.2, 56.0, 63.6, 83.0, 86.7, 115.1, 126.4, 130.7, 141.8, 145.2, 155.5, 156.7, 163.6 . MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 341 (20), 327 (100), 323 (14). HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{19}H_{23}N_3O_3$: 341.1739; znaleziona: 341.1735.



***N*-arylo-2-nitrozoanilina 146.** Otrzymano wg procedury E. Ciemnoczerwony osad, tt 115-116 °C.

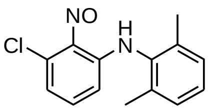
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.76-3.82 (m, 2 H), 5.17-5.26 (m, 2 H), 5.38-5.44 (m, 1 H), 5.78-5.88 (m, 2 H), 6.3 (dd, *J* = 2.3, 9.2 Hz, 1 H), 7.04-7.11 (m, 2

H), 7.19-7.24 (m, 2 H), 8.11 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 13.25 (bs, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 45.7, 88.5, 109.2, 116.3 (d, J_{CF} = 22.4 Hz), 117.8, 126.8 (d, J_{CF} = 8.3 Hz), 133.0, 133.5, 133.5, 140.2, 141.7, 152.2, 155.4, 160.5 (d, J_{CF} = 247.1 Hz). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 271 (100), 257 (72), 199 (58), 216 (41). HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{15}H_{14}N_3OF$: 271.1121; znaleziona: 271.1117.



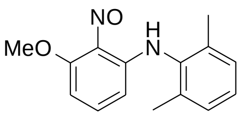
***N*-arylo-2-nitrozoanilina 147.** Otrzymano wg procedury E. Ciemny osad, tt 165-167 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, 353 K): δ = 3.22 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 3.57 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.57 (bs, 1 H), 6.11 (bs, 1 H), 6.45 (bs, 1 H), 7,32-7.44 (m, 4 H), 7.61 (bs, 1 H), 7.96 (bs, 1 H), 13.06 (bs, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6, 353 K):[17] δ = 44.9, 59.1, 88.0, 108.2, 124.8, 128.9, 137.1, 140.9, 151.6, 156.5. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 291 (100), 274 (68), 229 (65). HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{14}H_{14}N_3O_2{}^{35}Cl$: 291.0774; znaleziona: 291.0780.



***N*-arylo-2-nitrozoanilina 148.** Otrzymano wg procedury C, kończąc reakcję w rozc. HCl, czas reakcji 30 min. Zielony osad, tt 118-120 °C.

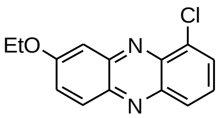
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.07 (s, 6 H), 6.28 (dd, J = 1.0, 8.9 Hz, 1 H), 7.01 (dd, J = 1.0, 8.9 Hz, 1 H), 7.12-7.16 (m, 2 H), 7.17 -7.22 (m, 2 H), 12.58 (bs, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.0, 115.0, 118.0, 128.1, 128.7, 133.2, 135.3, 135.7, 138.6, 144.7, 152.5. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 260 (4), 245 (100), 228 (19), 194 (15). HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{14}H_{13}N_2O^{35}Cl$: 260.0716; znaleziona: 260.0730.



***N*-arylo-2-nitrozoanilina 150.** Otrzymano wg procedury D. Ciemny osad, tt 144-145 °C.

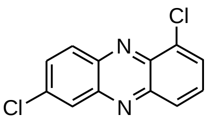
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.08 (s, 6 H), 4.14 (s, 3 H), 5.84 (dd, J = 0.7, 8.9 Hz, 1 H), 6.28 (dd, J = 0.7, 8.9 Hz, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 7.15-7.19 (m, 2 H), 12.85 (bs, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.1, 56.4, 97.4, 106.6, 127.8, 128.5, 133.9, 135.6, 135.8, 141.0, 150.2, 163.5. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) =

256 (25), 241 (100), 227 (18), 211 (58). HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{15}H_{16}N_2O_2$: 256.1212; znaleziona: 256.1213.



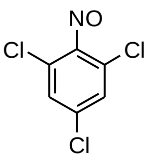
Fenazyna 151. Otrzymano wg procedury D. Żółty osad, tt 176-178 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.55 (t, *J* = 7.0, 3 H), 4.28 (q, *J* = 7.0, 2 H), 7.52-7.57 (m, 2 H), 7.67 (t, *J* = 7.6, 1 H), 7.93 (d, *J* = 7.6, 1 H), 8.1 (d, *J* = 9.0, 1 H), 8.13 (d, *J* = 9.0, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.6, 64.5, 105.4, 127.8, 128.2, 128.9, 129.8, 130.4, 132.2, 140.0, 141.0, 142.2, 145.3, 161.1; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 260 (36), 259 (19), 258 (71) [M^+], 232 (47), 231 (25), 230 (100), 202 (10), 201 (14), 167 (5); HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{14}H_{11}N_2O^{35}Cl$: 258.0560; znaleziona: 258.0563.



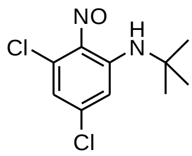
Fenazyna 152. Otrzymano wg procedury D. Brązowy osad, tt 220-224 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.97 (dd, *J* = 8.7, 7.4 Hz, 1 H), 8.05 (dd, *J* = 2.1, 9.2 Hz, 1 H), 8.22 (d, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 8.27 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 8.35 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 8.46 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ = 127.8, 129.0, 131.0, 131.1, 131.2, 131.8, 132.8, 136.6, 140.0, 141.8, 142.6, 143.5; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 250 [M^++2] (82), 248 [M^+] (100), 213 (33), 178 (6), 124 (9); HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{12}H_6N_2{}^{35}Cl_2$: 247.9908; znaleziona: 247.9912.



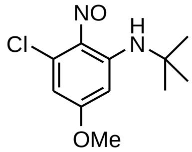
2,4,6-trichloronitrozobenzen 153. Otrzymano wg procedury literaturowej.[118] Białe kryształy, tt 148-149 °C.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 209 (74), 197 (1), 179 (100), 158 (5), 146 (14), 143 (35), 109 (21); HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_6H_2NO^{35}Cl_3$: 208.9202; znaleziona: 208.9199.



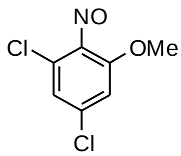
***N-t*-butylo-2-nitrozoanilina 154.** Otrzymano wg procedury E. Zielone kryształy, tt 141 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.48 (s, 9 H), 6.93 (d, J = 1.9, 1 H), 6.96 (d, J = 1.9, 1 H), 12.28 (s, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 29.5, 52.1, 115.1, 117.5, 136.5, 143.7, 147.3, 150.8; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 246 (59), 188 (5), 186 (100), 181 (12), 172 (14), 156 (21), 153 (3); HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{10}H_{12}N_2O^{35}Cl_2$: 246.0611; znaleziona: 246.0610.



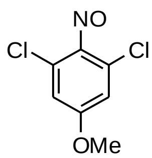
***N-t*-butylo-2-nitrozoanilina 155.** Otrzymano wg procedury D. Zielony osad, tt 156 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.48 (s, 9 H), 3.89 (s, 3 H), 6.16 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.6 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 12.82 (s, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 29.3, 51.7, 55.9, 94.2, 109.1, 140.6, 146.9, 149.4, 165.7; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 242 (65), 188 (33), 186 (100), 181 (8), 172 (7), 156 (35), 153 (2); HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{11}H_{15}N_2O_2{}^{35}Cl$: 242.0822; znaleziona: 242.0830.



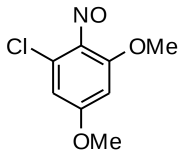
2,4-dichloro-6-metoksynitrozobenzen 156. Otrzymano wg procedury N. Biały osad, tt 202 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, t = 80 °C): δ = 3.97 (s, 3 H), 7.38 (s, 1 H), 7.47 (s, 1 H); MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 205 (100), 162 (58), 160 (88), 149 (37), 147 (77), 145 (44), 136 (2); HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_7H_5NO_2{}^{35}Cl_2$: 204.9697; znaleziona: 204.9701.



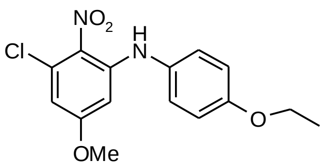
2,6-dichloro-4-metoksynitrozobenzen 157. Otrzymano wg procedury N. Biały osad, tt 124 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, t = 80 °C): δ = 3.99 (s, 3 H), 7.26 (s, 2 H); MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 205 (100), 169 (2), 160 (43), 149 (6), 147 (12), 145 (7), 132 (10); HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_7H_5NO_2{}^{35}Cl_2$: 204.9684; znaleziona: 204.9689.



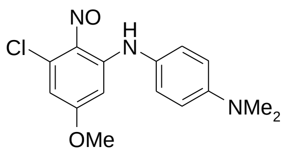
2-chloro-4,6-dimetoksynitrozobenzen 158. Otrzymano wg procedury N.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, t = 80 °C): δ = 3.87 (s, 6 H), 6.66 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.94 (s, 1 H).



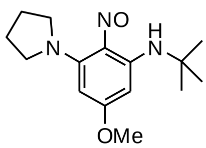
***N*-Arylo-2-nitroanilina 160.** Otrzymano wg procedury A, kończąc reakcję w AcOH, czas reakcji 1 h, oraz wg procedury D. Pomarańczowy osad, tt 141-143 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.43 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 4.04 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 6.28 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.41 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.9-6.93 (m, 2 H), 7.1-7.14 (m, 2 H), 8.12 (bs, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.8, 55.7, 63.8, 97.6, 108.3, 115.6, 126.4, 129.2, 131.1, 131.3, 145.4, 157.1, 162.2. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 322 (100), 295 (18), 293 (53), 260 (16). HRMS (EI) m/z obliczona dla $C_{15}H_{15}N_2O_4{}^{35}Cl$: 322.0720; znaleziona: 322.0718.



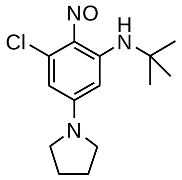
***N*-arylo-2-nitrozoanilina 162.** Otrzymano wg procedury A. Ciemny olej.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.0 (s, 6 H), 3.74 (s, 3 H), 6.2 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.62 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.69-6.79 (m, 2 H), 7.07-7.12 (m, 2 H), 13.74 (bs, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 40.6, 56.0, 93.0, 110.5, 113.0, 124.6, 126.2, 140.4, 145.6, 149.4, 166.6, 168.1. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 305 (100), 291 (43), 273 (62), 245 (20), 240 (10). HRMS (EI) m/z obliczona dla $C_{15}H_{18}N_3O_2{}^{35}Cl$: 305.0931; znaleziona: 305.0935.



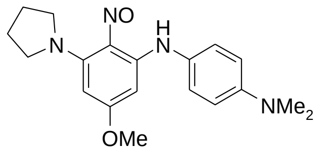
Nitrozobenzen 163. Otrzymano wg procedury E w mieszaninie z nitrozoaniliną **164**.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.44 (s, 9 H), 1.95 (bs, 4 H), 3.66 (bs, 4 H), 3.84 (s, 3 H), 5.43 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 5.44 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 13.02 (s, 1 H).



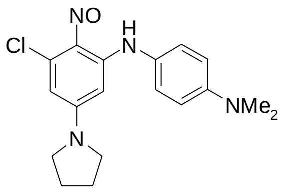
Nitrozobenzen 164. Otrzymano wg procedury E w mieszaninie z nitrozoaniliną **163**.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.45 (s, 9 H), 2.1 (bs, 4 H), 3.47 (bs, 4 H), 5.52 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.47 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 12.62 (s, 1 H).



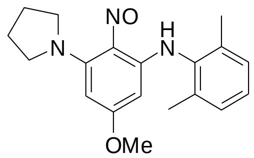
***N*-arylo-2-nitrozoanilina 165.** Otrzymano wg procedury E w mieszaninie z nitrozoaniliną **166**.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.96-2.02 (m, 4 H), 2,96 (s, 6 H), 3.68-3.75 (m, 4 H), 3.72 (s, 3 H), 5.48 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 5.62 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.68-6.75 (m, 2 H), 7.07-7.13 (m, 2 H), 14.04 (bs, 1 H).



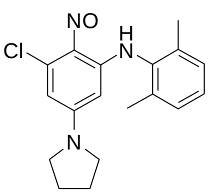
***N*-arylo-2-nitrozoanilina 166.** Otrzymano wg procedury E w mieszaninie z nitrozoaniliną **165**.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.96-2.02 (m, 4 H), 2,97 (s, 6 H), 3.05-3.64 (m, 4 H), 5.67 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.49 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.68-6.75 (m, 2 H), 7.07-7.13 (m, 2 H), 13.56 (bs, 1 H).



***N*-arylo-2-nitrozoanilina 167**. Otrzymano wg procedury E w mieszaninie z nitrozoaniliną **168**. Ciemny osad.

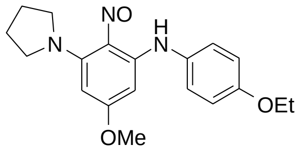
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.98 (s, 6 H), 2.05 – 2.14 (m, 4 H), 3.68 – 3.75 (m, 4 H), 3.8 (s, 3H), 4.85 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 5.48 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.1-7.16 (m, 3 H), 13.2 (bs, 1 H).



***N*-arylo-2-nitrozoanilina 168.** Otrzymano wg procedury E w mieszaninie z nitrozoaniliną **167**. Ciemny osad.

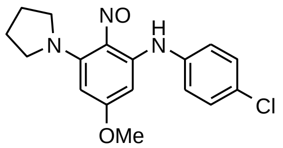
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.98 (s, 6 H), 2.05 – 2.14 (m, 4 H),

3.0 – 3.6 (m, 4 H), 4.89 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 6.49 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.1-7.16 (m, 3 H), 13.2 (bs, 1 H).



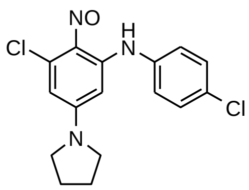
***N*-arylo-2-nitrozoanilina 169.** Otrzymano wg procedury E z nitrozoaniliny **98**. Ciemne kryształy, tt 164-165 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.42 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 1.96-2.01 (m, 4 H), 3.70-3.74 (m, 7 H), 4.03 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 5.5 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 5.57 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 6.89 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 7.15 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 13.94 (bs, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.8, 25.7, 53.5, 55.2, 63.6, 82.6, 88.1, 115.1, 126.7, 130.7, 141.6, 148.5, 154.9, 156.8, 169.0. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 341 (7), 328 (10), 323 (82), 294 (100), 284 (13). HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{19}H_{23}N_3O_3$: 341.1739; znaleziona: 341.1747.



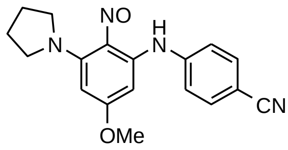
***N*-arylo-2-nitrozoanilina 170.** Otrzymano wg procedury E z nitrozoaniliny **96**. Ciemny osad, tt 126-127 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.98-2.03 (m, 4 H), 3.7-3.75 (m, 4 H), 3.77 (s, 3 H), 5.57 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 5.68 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.17-7.22 (m, 2 H), 7.3-7.34 (m, 2 H), 13.97 (bs, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 25.7, 53.7, 55.4, 83.1, 88.4, 126.0, 129.4, 130.4, 137.2, 139.8, 148.5, 155.2, 169.1. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 331 (6), 314 (66), 313 (100), 274 (14), 270 (27), 236 (6). HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{17}H_{18}{}^{35}ClN_3O_2$: 331.1088; znaleziona: 331.1086.



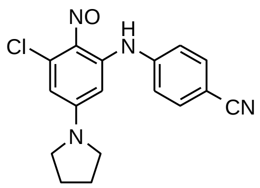
***N*-arylo-2-nitrozoanilina 171.** Otrzymano wg procedury E z nitrozoaniliny **96**. Ciemny osad, tt 220 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.04 (bs, 4 H), 3.1-3.6 (m, 4 H), 5.72 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 6.53 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.18-7.22 (m, 2 H), 7.32-7.37 (m, 2 H), 13.55 (bs, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 25.1, 53.4, 88.1, 108.3, 126.1, 129.7, 131.2, 136.4, 140.2, 146.3, 147.8, 153.7. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 335 (100), 321 (12), 318 (15), 306 (25), 303 (23), 270 (31). HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{16}H_{15}{}^{35}Cl_2N_3O$: 335.0592; znaleziona: 335.0595.



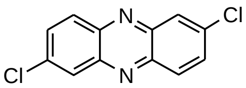
***N*-arylo-2-nitrozoanilina 172.** Otrzymano wg procedury E w mieszaninie z nitrozoaniliną **173**.

[1]H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.01-2.05 (m, 4 H), 3.76 (bs, 4 H), 3.83 (s, 3 H), 5.98 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 6.6 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.37-7.41 (m, 2 H), 7.63-7.67 (m, 2 H), 13.62 (bs, 1 H).

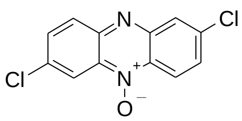


***N*-arylo-2-nitrozoanilina 173.** Otrzymano wg procedury E w mieszaninie z nitrozoaniliną **172**.

[1]H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.08 (bs, 4 H), 3.25-3.65 (m, 4 H), 5.68 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 5.94 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.36-7.4 (m, 2 H), 7.59-7.63 (m, 2 H), 13.96 (bs, 1 H).

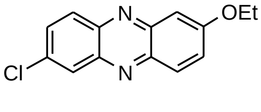


Fenazyna 174. Otrzymano wg procedury H - czas reakcji 1 h; wg procedury I - czas reakcji 48 h oraz wg procedury J - czas reakcji 3,5 h. Żółte kryształy, tt 267–269 °C (lit.[119] 266-268 °C). Pełne dane spektralne opisane w literaturze.[122]



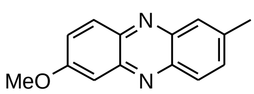
***N*-tlenek fenazyny 175**. Otrzymano wg procedury J, czas reakcji 3,5 h. Żółte kryształy, tt 212-213 °C [lit.[58b] 236 °C (benzen)].

[1]H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = 7.68 (dd, *J* = 2.0, 9.0 Hz, 1 H), 7.78 (dd, *J* = 2.4, 9.2 Hz, 1 H), 8.13 (d, *J* = 9.2, 1 H), 8.2 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 8.62 (d, *J* = 9.5 Hz, 1 H), 8.68 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H). [13]C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = 118.2, 120.6, 128.9, 131.7, 131.9, 133.3, 137.0, 138.0, 144.6, 145.4. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 266 (69), 265 (30), 264 (100) [M^+], 248 (17), 229 (21), 201 (22). HRMS (EI): *m/z* obliczona dla $C_{12}H_6N_2O^{35}Cl_2$: 263.9857; znaleziona: 263.9853.



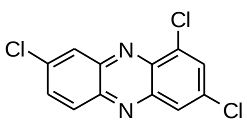
Fenazyna 176. Otrzymano wg procedury G, H oraz I. Żółty osad, tt 181-182 °C (lit.[120] 183-184 °C).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.55 (t, J = 6.9, 3 H), 4.26 (q, J = 6.9, 2 H), 7.36 (d, J = 2.8, 1 H), 7.53 (dd, J = 2.8, 9.7 Hz, 1 H), 7.73 (dd, J = 2.5, 9.1 Hz, 1 H), 8.06 (d, J = 9.7, 1 H), 8.10 (d, J = 9.1, 1 H), 8.20 (d, J = 2.5, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.5, 64.4, 104.9, 127.5, 128.1, 130.1, 130.6, 131.7, 134.7, 141.1, 141.7, 141.8, 145.1, 160.8; MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 260 (19), 259 (9), 258 (56) [M^+], 232 (31), 231 (14), 230 (100), 202 (11), 201 (8), 167 (7), 39 (7); HRMS (EI) m/z obliczona dla $C_{14}H_{11}N_2O^{35}Cl$: 258.0560; znaleziona: 258.0564.



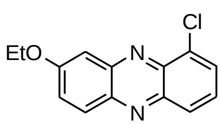
Fenazyna 177. Otrzymano wg procedury G, czas reakcji 18 dni oraz wg procedury I, czas reakcji 11 dni. Żółte kryształy, tt 169-171 °C (lit.[120] 173-174 °C).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.64 (s, 3 H), 4.03 (s, 3 H), 7.43 (d, J = 2.7, 1 H), 7.50 (dd, J = 2.7, 9.4 Hz, 1 H), 7.66 (dd, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 8.06 -8.10 (m, 2 H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 20.1, 55.9, 104.4, 126.2, 127.8, 128.1, 130.5, 133.6, 139.7, 140.7, 141.7, 142.0, 144.2, 161.0; MS (EI, 70 eV): m/z (%): 225 (16), 224 (100) [M^+], 209 (11), 181 (44); HRMS (EI) obliczona dla $C_{14}H_{12}N_2O$: 224.0950; znaleziona: 224.0948.



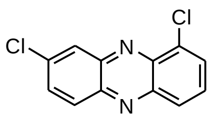
Fenazyna 178. Otrzymano wg procedury G, czas reakcji 2 h; wg H - 1 h oraz wg procedury I, czas reakcji 21 h. Żółty osad, tt 218°C (lit.[121] 213-214 °C).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.83 (dd, J = 2.1, 9.2 Hz 1 H), 7.94 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 8.17 (d, J = 2.0 Hz, 2 H); 8.37 (d, J = 2.0 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ = 127.4, 128.5, 130.6, 131.6, 133.4, 134.3, 135.8, 137.6, 139.0, 142.5, 143.0, 143.4; MS (EI, 70 eV): m/z (%) 282 [M^+] (100), 262 (2), 249 (19), 247 (29), 212 (10); HRMS (EI) m/z obliczona dla $C_{12}H_5N_2{}^{35}Cl_3$: 281.9518; znaleziona: 281.9526.



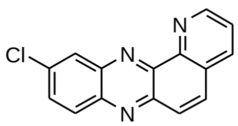
Fenazyna 179. Otrzymano wg procedury G, czas reakcji 5 h. Żółty osad, tt 150-151°C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.55 (t, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 4.28 (q, *J* = 6.9 Hz, 2 H), 7.51-7.57 (m, 2 H), 7.68 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 8.1 (d, *J* = 9.3 Hz, 1 H), 8.15 (d, *J* = 9.3, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.6, 64.5, 105.4, 127.8, 128.2, 128.9, 129.8, 130.4, 132.2, 140.0, 141.0, 142.2, 145.3, 161.1; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 258 [M^+] (71), 232 (47), 230 (100), 201 (14), 195 (9); HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{14}H_{11}N_2O^{35}Cl$: 258.0560; znaleziona: 258.0563.



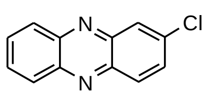
Fenazyna 180. Otrzymano wg procedury G, czas reakcji 5 h. Jasnożółty osad, tt 224-225 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) : δ = 7.77 (dd, *J* = 7.2, 8.7 Hz, 1 H), 7.82 (dd, *J* = 2.2, 9.2 Hz, 1 H), 7.98 (dd, *J* = 1.1, 8.7 Hz, 1 H); 8.18 (dd, *J* = 1.1, 8.8 Hz, 1 H), 8.21 (d, *J* = 9.2 1 H), 8.41 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 128.5, 128.9, 130.1, 130.5, 130.6, 132.8, 133.2, 137.3, 140.5, 142.0, 143.2, 143.8; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 248 [M^+] (100), 215 (12), 213 (32), 178 (6), 152 (2); HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{12}H_6N_2{}^{35}Cl_2$: 247.9908; znaleziona: 247.9916.



Fenazyna 181. Otrzymano wg procedury G, czas reakcji 1h oraz procedury H, czas reakcji 1,5 h. Brązowe kryształy, tt 255-256 °C (MeOH).

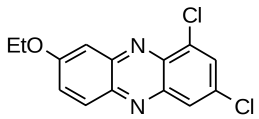
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.93 (dd, *J* = 4.3, 8.0 Hz, 1 H), 8.07 (dd, *J* = 2.2, 9.1 Hz, 1 H), 8.11 (d, *J* = 9.3 Hz, 1 H), 8.3 (d, *J* = 9.3 Hz, 1 H), 8.37 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 8.54 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 8.59 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1 H), 9.19 (dd, *J* = 1.6, 4.3 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ = 125.5, 128.3, 128.8, 130.0, 131.4, 132.6, 132.9, 135.8, 137.1, 141.5, 142.4, 142.8, 145.0, 146.0, 150.9. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 265 [M^+] (100), 239 (8), 230 (14), 203 (8);HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{15}H_8N_3{}^{35}Cl$: 265.0407; znaleziona: 265.0393.



Fenazyna 183. Otrzymano wg procedury H, czas reakcji 2h; procedury I, czas reakcji 7 dni oraz procedury J, czas reakcji 2,5h.

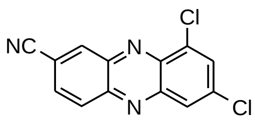
Żółte kryształy, tt 136-137 °C (lit.[78] 136-140 °C).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.77 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1 H), 7.84-7.89 (m, 2 H), 8.20 (d, J = 9.1, 1 H), 8.21-8.24 (m, 2 H), 8.25 (d, J = 2.5 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 128.0, 129.6, 129.7, 130.8, 130.9, 131.1, 131.9, 136.5, 141.9, 143.3, 143.4, 143.8. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 216 (29), 215 (13), 214 (100) [M^+], 179 (32), 152 (8), 107 (5). HRMS (EI): *m/z* obliczona dla $C_{12}H_7N_2{}^{35}Cl$: 214.0298; znaleziona: 214.0291.



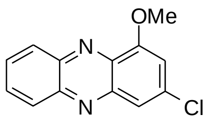
Fenazyna 185. Otrzymano wg procedury H, czas reakcji 2 h oraz wg procedury I, czas reakcji 2,5 h. Zielony osad, tt 200-202 °C.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.55 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 4.26 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 7.46 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.54 (dd, J = 2.7, 9.4 Hz, 1 H), 7.87 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 8.05 (d, J = 9.4 Hz, 1 H), 8.12 (d, J = 2.1 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.5, 64.6, 105.3, 127.3, 128.4, 130.2, 130.7, 133.2, 133.5, 138.5, 141.3, 141.7, 145.1, 161.3. MS (EI, 70 eV) m/z (%) 292 [M^+] (50), 264 (100). HRMS (EI) obliczona dla $C_{14}H_{10}N_2O^{35}Cl_2$: 292.0170; znaleziona: 292.0179.



Fenazyna 186. Otrzymano wg procedury H, czas reakcji 10h oraz procedury I, czas reakcji 16 dni. Żółty osad, tt 250-251 °C.

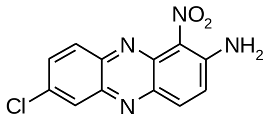
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.89-7.94 (m, 2 H), 8.14 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 8.27 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.71 (d, J = 1.5 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 114.7, 117.6, 127.3, 131.1, 131.3, 132.2, 134.9, 136.9, 137.8, 139.8, 141.5, 144.4, 144.7. MS (EI, 70 eV) m/z (%) 273 [M^+] (100), 238 (22), 203 (5), 178 (3), 152 (10. HRMS (EI) obliczona dla $C_{13}H_5N_3{}^{35}Cl_2$: 272.9861; znaleziona: 272.9857.



Fenazyna 187. Otrzymano wg procedury H, czas reakcji 3 h oraz procedury I, czas reakcji 24 h. Żółty osad, tt 163-165 °C.

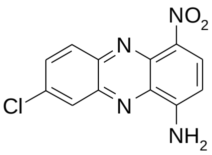
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 4.19 (s, 3 H), 7.30 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.95-8.03 (m, 2 H), 8.23 (dd, J = 1.8, 8.3 Hz, 1 H), 8.29 (dd, J = 1.8, 8.3

Hz, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ = 56.7, 108.9, 119.0, 128.9, 129.8, 131.0, 132.0, 135.1, 136.4, 141.5, 143.2, 143.2, 155.9; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 244 [M^+] (90), 215 (100), 209 (63), 179 (54), 152 (9); HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{13}H_9ON_2{}^{35}Cl$: 244.0403; znaleziona: 244.0415.



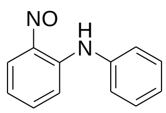
Fenazyna 188. Otrzymano wg procedury H, czas reakcji 1 h. Żółte kryształy, tt 277-279 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.60 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 7.89 (dd, *J* = 2.3, 9.2 Hz, 1 H), 8.05 (d, *J* = 9.6, 1 H), 8.07 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 8.21 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 11.96 (bs, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ = 123.4, 128.0, 128.1, 130.7, 132.5, 133.6, 134.5, 139.0, 139.7, 140.3, 141.4, 146.9; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 274 (100), 257 (40), 244 (30), 228 (20), 201 (20); HRMS (EI) obliczona dla $C_{12}H_7N_4O_2{}^{35}Cl$: 274.0258; znaleziona: 274.0264.



Fenazyna 189. Otrzymano wg procedury H, czas reakcji 1 h. Czerwony osad, tt >300 °C.

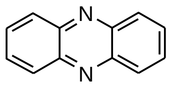
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 6.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.98 - 8.02 (m, 1 H), 8.06 (bs 2 H), 8.20-8.24 (m, 2 H), 8.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ = 103.4, 128.0, 131.1, 131.7, 132.6, 133.8, 135.1, 135.8, 138.0, 140.1, 142.9, 153.4; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 274 (45), 246 (14), 244 (41), 228 (13), 216 (20), 193 (16), 147 (100); HRMS (EI) obliczona dla $C_{12}H_7N_4O_2{}^{35}Cl$: 274.0258; znaleziona: 274.0245.



***N*-arylo-2-nitrozoanilina 190.** Otrzymano wg procedury C, kończąc reakcję w rozc. HCl, czas reakcji 1 h. Ciemnoczerwony olej.

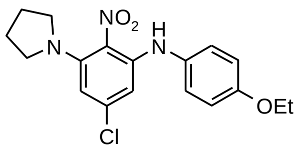
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.01 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.17 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 7.24-7.3 (m, 3 H), 7.33-7.38 (m, 1 H), 7.39-7.44 (m, 2H), 8.7 (bs, 1 H), 12.05 (s, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 115.1, 117.8, 124.8, 126.3, 129.6,

137.1, 137.9, 156.7ppm. MS (ESI(+), MeOH): *m/z* = 199 $[M+H]^+$; HRMS (ESI(+)) $[M+H]^+$ obliczona dla $C_{12}H_{10}N_2O$: 199.0871; znaleziona 199.0867.



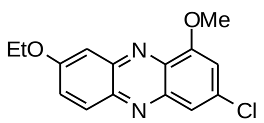
Fenazyna 191. Otrzymano wg procedury I, czas reakcji 96 h. Brązowy osad, tt. 174 °C Związek opisany i w pełni scharakteryzowany w literaturze.[122]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6); δ = 7.97-8.01 (m, 4 H), 8.26-8.31 (m, 4 H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 129.3, 131.0, 142.8 ppm; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 180 $[M^+]$ (100).



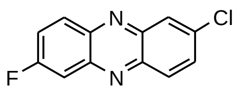
***N*-arylo-2-nitroanilina 192.** Otrzymano wg procedury D. Pomarańczowy olej.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.43 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 1.95-2.0 (m, 4 H), 3.19-3.24 (m, 4 H), 4.04 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 6.16-6.19 (m, 2 H), 6.87-6.93 (m, 2 H), 7.1-7.15 (m, 2 H), 8.1 (bs, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.8, 25.6, 50.4, 63.7, 101.4, 103.4, 115.4, 126.5, 131.8, 139.8, 143.9, 145.8, 156.8. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 361 (99), 327 (19), 300 (45), 298 (100), 283 (18). HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{18}H_{20}N_3O_3{}^{35}Cl$: 361.1193; znaleziona: 361.1196.



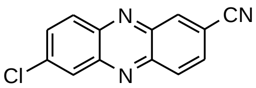
Fenazyna 193. Otrzymano wg procedury I, czas reakcji 3 h. Żółte kryształy, tt 186-188 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.53 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 4.17 (s, 3 H), 4.23 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 7.01 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.50-7.54 (m, 2 H), 7.80 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 8.04-8.08 (m, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 29.7, 56.8, 64.4, 105.8, 108.8, 120.1, 127.6, 130.2, 134.9, 135.2, 141.1, 142.2, 143.8, 155.2, 160.6; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 288 (100) $[M^+]$, 287 (44), 261 (31), 260 (19), 259 (89), 258 (17), 253 (44), 233 (17), 232 (20), 231 (50), 230 (31), 196 (17), 195 (16), 168 (10); HRMS (EI) obliczone dla $C_{15}H_{13}N_2O_2{}^{35}Cl$: 288.0666; znalezione: 288.0662.



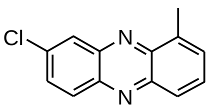
Fenazyna 195. Otrzymano wg procedury I, czas reakcji 48 h oraz wg procedury J, czas reakcji 3,5 h. Żółte kryształy, tt 227-229 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.65-7.71 (m, 1 H), 7.79 (dd, J = 2.3, 9.3 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 2.6, 9.3 Hz, 1 H), 8.16 (d, J = 9.3, 1 H), 8.22-8.25 (m, 2 H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 111.8 (d, J = 21 Hz), 123.2 (d, J = 28 Hz), 128.1, 130.6, 132.0 (d, J = 10 Hz), 132.5, 136.3, 141,3, 142.1, 142.8 (d, J = 3 Hz), 143.9 (d, J = 13 Hz), 163.2 (d, J = 255 Hz); MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 234 (31), 233 (14), 232 (100) [M^+], 197 (32), 170 (8); HRMS (EI) m/z obliczona dla $C_{12}H_6N_2F^{35}Cl$: 232.0204; znaleziona: 232.0196.



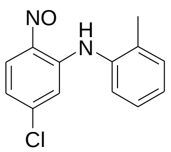
Fenazyna 196. Otrzymano wg procedury I, czas reakcji 15 dni. Żółty osad, tt 236-237 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.85 (dd, J = 2.2, 9.3 Hz, 1 H), 7.94 (dd, J = 1.8, 9.0 Hz, 1 H), 8.24 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 8.28 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 8.34 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 8.67 (d, J = 1.8 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 114.9, 118.0, 127.1, 130.9, 131.3, 132.3, 135.0, 136.6, 137.8, 139.6, 141.1, 144.3, 145.1. MS (EI, 70 eV) m/z (%) 240 (44), 239 (100), 204 (26), 178 (3), 154 (3), 127 (4); HRMS (EI) m/z obliczona dla $C_{13}H_6N_3{}^{35}Cl$: 239.0250; znaleziona: 239.0245.



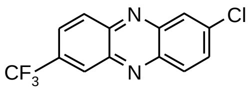
Fenazyna 197. Otrzymano wg procedury I, czas reakcji 48 h. Żółte kryształy, tt 152-154 °C (lit.[3d] 152-153).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.90 (s, 3 H), 7.65-7.68 (m, 1 H), 7.70-7.75 (m, 1 H), 7.77 (dd, J = 2.3, 9.2 Hz, 1 H), 8.05 (m, 1 H), 8.17 (d, J = 9.2 Hz 1 H), 8.29 (d, J = 2.3 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 17.6, 127.6, 128.4, 130.2, 130.6, 130.7, 131.6, 135.9, 138.0, 141.5, 142.6, 143.5, 143.6; MS (EI, 70 eV) m/z (%) 231 (5), 230 (31), 229 (21), 228 (100) [M^+], 227 (25), 193 (14), 192 (15), 148 (5), 105 (6), 77 (5); HRMS (EI) m/z obliczona dla $C_{13}H_9N_2{}^{35}Cl$: 228.0454; znaleziona: 228.0448.



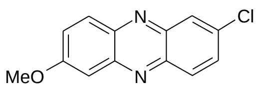
***N*-arylo-2-nitrozoanilina 198.** Otrzymano wg procedury C, kończąc reakcję w rozc. HCl, czas reakcji 40 min. Ciemnozielone kryształy, tt 79-81 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.23 (s, 3 H), 6.78 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 6.94 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 7.24-7.29 (m, 3 H), 7.31-7.35 (m, 1 H), 8.71 (bs, 1 H), 11.93 (bs, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$)[3]: δ = 17.9, 114.4, 118.6, 126.3, 127.2, 127.6, 131.5, 134.0, 134.7, 142.0, 144.8, 155.1; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 245 (5), 233 (20), 231 (89), 230 (12), 229 (100), 214 (17), 180 (15); HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{13}H_{11}N_2O^{35}Cl$: 247.0633; znaleziona: 247.0637.



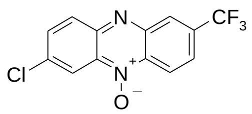
Fenazyna 199. Otrzymany wg procedury I, czas reakcji 1,5 h oraz procedury J, czas reakcji 1 h. Jasny osad, tt 159-160 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.82 (dd, *J* = 2.0, 9.5 Hz, 1 H), 8.0 (dd, *J* = 1.5, 9.0 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 8.27 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 8.35 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 8.57 (s, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 122.4, 124.6, 126.2 (d, *J* = 2.3 Hz), 126.3 (d, *J* = 2.9 Hz), 128.1, 128.3 (d, *J* = 4.6 Hz), 131.2, 132.1 (d, *J* = 33.4 Hz), 132.9, 138.1, 141.9, 143.5 (d, *J* = 213 Hz), 144.1. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 284 (32), 283 (16), 282 (100) [M^+], 247 (14), 227 (3). HRMS (EI): *m/z* obliczona dla $C_{13}H_6N_2F_3{}^{35}Cl$: 282.0172; znaleziona: 282.0164.



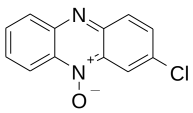
Fenazyna 202. Otrzymano wg procedury I, czas reakcji 28 dni oraz wg procedury J, czas reakcji 22 h. Żółte kryształy, tt 144 °C [lit.[120] 173-174 °C (EtOH)].

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.02 (s, 3 H), 7.36 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 7.51 (dd, *J* = 2.6, 9.5 Hz, 1 H), 7.72 (dd, *J* = 2.3, 9.1 Hz, 1 H), 8.04 (d, *J* = 9.5 Hz, 1 H), 8.08 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 8.18 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 55.9, 104.5, 127.1, 128.0, 130.1, 130.6, 131.7, 134.8, 141.1, 141.7, 141.8, 145.0, 161.5. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 246 (33), 245 (15), 244 (100) [M^+], 203 (20), 201 (60), 179 (2). HRMS (EI): *m/z* obliczona dla $C_{13}H_9N_2O^{35}Cl$: 244.0403; znaleziona: 244.0394.



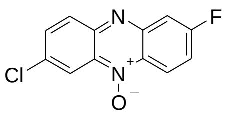
***N*-tlenek fenazyny 203.** Otrzymano wg procedury J, czas reakcji 1 h. Pomarańczowy osad, tt 166 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.84 (dd, J = 2.1, 9.2 Hz, 1 H), 8.0 (dd, J = 1.7, 9.0 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 8.29 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 8.37 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 9.04 (s, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 122.5 (d, J = 10.9 Hz), 123.5, 123.9, 126.3, 128.1, 129.9 (d, J = 16.6 Hz), 131.2, 137.9 (d, J = 41.4 Hz), 137.9 (d, J = 37.4 Hz), 139.9, 142.7, 143.0 (d, J = 267 Hz), 144.3. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 296 (25), 297 (19), 298 (100) [M^+], 267 (16), 227 (13). HRMS (EI): *m/z* obliczona dla $C_{13}H_6N_2F_3O^{35}Cl$: 298.0141; znaleziona: 298.0143.



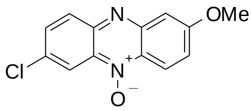
***N*-tlenek fenazyny 204.** Otrzymano wg procedury J, czas reakcji 2,5 h. Żółty osad, tt 180 °C (lit.[78] 176-177 °C).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.67 (dd, J = 2.0, 9.0 Hz 1 H), 7.75-7.79 (m, 1 H), 7.83-7.88 (m, 1 H), 8.63-8.69 (m, 2 H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 119.1, 120.7, 128.8, 130.3, 130.4, 131.1, 131.9, 133.5, 134.9, 137.7, 145.5, 146.1; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 230 [M^+] (100), 214 (25), 204 (17), 179 (12), 167 (17); HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{12}H_8ON_2{}^{35}Cl$: 230.0247; znaleziona: 230.0238.



***N*-tlenek fenazyny 205.** Otrzymano wg procedury J, czas reakcji 3,5 h. Wydzielono niewielką ilość, pomarańczowy olej.

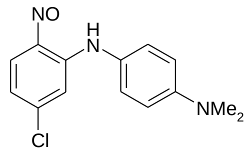
MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 250 (33), 249 (15), 248 (100) [M^+], 232 (25), 213 (10). HRMS (EI): *m/z* obliczona dla $C_{12}H_6N_2OF^{35}Cl$: 248.0153; znaleziona: 248.0143.



***N*-tlenek fenazyny 206.** Otrzymano wg procedury J, czas reakcji 22 h. Żółty osad, tt 141 °C [lit.[58b] 209°C dec. (benzen)].

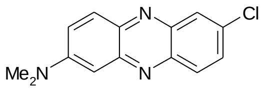
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.01 (s, 3 H), 7.36 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 7.42 (dd, J = 2.6, 9.8 Hz, 1 H), 7.73 (dd, J = 2.3, 9.3 Hz, 1 H), 8.07 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 8.58 (d, J = 9.8 Hz, 1 H), 8.67 (d, J = 2.3 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 56.0, 105.7, 125.8, 131.1, 131.3, 132.7, 133.9, 135.3, 144.1, 147.1, 147.3, 147.6, 162.1. MS (EI, 70

eV): *m/z* (%) = 262 (33), 261 (15), 260 (100) [M^+], 244 (32), 217 (16), 201 (25). HRMS (EI): *m/z* obliczona dla $C_{13}H_9N_2O_2{}^{35}Cl$: 260.0353; znaleziona: 260.0352.



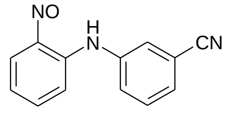
***N*-arylo-2-nitrozoanilina 207.** Otrzymano wg procedury A, czas reakcji 40 min. Ciemny osad, tt 177-178 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.0 (s, 6 H), 6.73-6.76 (m, 2 H), 6.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 6.98 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 7.06-7.12 (m, 2 H), 8.64 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 12.33 (bs, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 40.5, 112.9, 114.8, 114.9, 118.1, 124.4, 126.4, 142.0, 144.3, 149.5, 155.0. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 275 (52), 263 (13), 258 (100), 246 (34). HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{14}H_{14}N_3O^{35}Cl$: 275.0825; znaleziona: 275.0814.



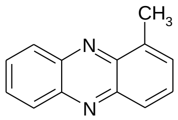
Fenazyna 208. Otrzymano wg procedury I, czas reakcji 0,5 h. Pomarańczowe kryształy, tt 210 °C (lit.[75c] 209-210 °C).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.22 (s, 6 H), 7.03 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 7.61 (dd, *J* = 2.7, 9.6 Hz, 1 H), 7.66 (dd, *J* = 2.7, 9.6 Hz, 1 H), 7.97-8.03 (m, 2 H), 8.12 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 40.4, 102.5, 123.4, 128.0, 129.6, 130.1, 131.3, 132.9, 139.9, 140.8, 142.4, 145.5, 151.1. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 259 (33), 257 (100) [M^+], 216 (4), 214 (11). HRMS (EI): *m/z* obliczona dla $C_{14}H_{12}N_3{}^{35}Cl$: 257.0720; znaleziona: 257.0711.



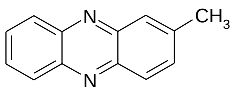
***N*-arylo-2-nitrozoanilina 209.** Otrzymano wg procedury B, używając THF i kończąc reakcję w rozc. HCl. Ciemnoczerwony osad, tt 119 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.1-7.15 (m, 1 H), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.44-7.49 (m, 1 H), 7.5-7.54 (m, 3 H), 7.61 (s, 1 H), 8.68 (bs, 1 H), 11.52 (bs, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 113.9, 114.5, 117.9, 119.2, 119.3, 127.0, 128.4, 129.1, 130.7, 130.8, 138.3, 138.9, 156.8. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 223 (19), 209 (13), 206 (100), 192 (95). HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{13}H_9N_3O$: 223.0746; znaleziona: 223.0739.



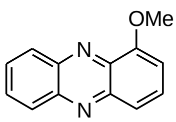
Fenazyna 210. Otrzymano wg procedur: G, czas reakcji 4 h; wg H, czas reakcji 1 h, oraz oraz wg procedury I, czas reakcji 29 h. Żółty osad, tt 154-155 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.94 (s, 3 H), 7.64-7.68 (m, 1 H), 7.74 (dd, J = 6.7, 8.7 Hz, 1 H), 7.81-7.86 (m, 2 H), 8.1 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 8.23-8.27 (m, 1 H), 8.28-8.32 (m, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 17.7, 127.4, 129.3, 129.5, 129.9, 130.1, 130.4, 130.5, 138.0, 142.8, 142.9, 143.3, 143.5. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 195 (23), 194 (100) [M^+], 192 (10), 167 (3). HRMS (EI): *m/z* obliczona dla $C_{13}H_{10}N_2$: 194.0844; znaleziona: 194.0849.



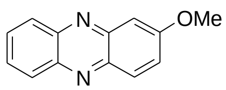
Fenazyna 211. Otrzymano wg procedur: G, czas reakcji 4 h; wg H, czas reakcji 1 h, oraz wg procedury I, czas reakcji 29 h. Żółty osad, tt 170-171 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.66 (s, 3 H), 7.67 (dd, J = 1.9, 8.9 Hz, 1 H), 7.78-7.85 (m, 2 H), 8.0 (s, 1 H), 8.14 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.2-8.25 (m, 2 H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 22.2, 127.7, 129.1, 129.5, 129.6, 129.9, 130.3, 133.5, 141.2, 142.4, 143.0, 143.5, 143.7. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 195 (26), 194 (100) [M^+], 193 (45), 168 (6). HRMS (EI): *m/z* obliczona dla $C_{13}H_{10}N_2$: 194.0844; znaleziona: 194.0840.



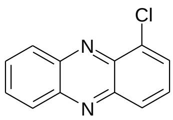
Fenazyna 212. Otrzymano wg procedur: G, czas reakcji 4,5 h; wg H, czas reakcji 1 h, i procedury I, czas reakcji 23 h. Jasny żółty osad, tt 172-174 °C (lit[123] 166-168 °C).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 4.09 (s, 3 H), 7.29 (dd, J = 7.5, 0.8 Hz, 1 H), 7.79 (dd, J = 1.1, 8.8 Hz, 1 H), 7.88 (dd, J = 7.5, 8.8 Hz, 1 H); 7.93-8.01 (m, 2 H), 8.24-8.27 (m, 1 H), 8.29-8.33 (m, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ = 56.0, 107.3, 120.0, 129.0, 129.6, 130.5, 131.2, 131.3, 136.2, 141.5, 142.7, 143.6, 154.9; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 210 [M^+] (70), 181 (100), 180 (32), 167 (6), 153 (6); HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{13}H_{10}ON_2$: 210.0793; znaleziona: 210.0784.



Fenazyna 213. Otrzymano wg procedur: G, czas reakcji 4,5 h; wg H, czas reakcji 1 h i procedury I, czas reakcji 23 h. Żółty osad, tt 124-125 °C (MeOH), (lit.[81b] 124 °C).

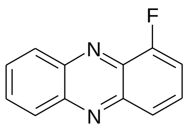
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.05 (s, 3 H), 7.47 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 7.53 (dd, J = 2.6, 9.4 Hz, 1 H), 7.79 (ddd, J = 1.3, 6.7, 7.1 Hz, 1 H), 7.85 (ddd, J = 1.5, 6.7, 6.9 Hz, 1 H), 8.12 (d, J = 9.4 Hz, 1 H), 8.14-8.25 (m, 2 H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 55.9, 104.3, 126.4, 128.7, 129.0, 129.6, 130.5, 130.6, 140.7, 141.8, 143.1, 144.9, 161.3; MS (EI, 70 eV): m/z (%) 210 [M^+] (100), 167 (41), 140 (5); HRMS (EI) m/z obliczona dla $C_{13}H_{10}N_2O$: 210.0793; znaleziona: 210.0799.



Fenazyna 214. Otrzymano wg procedur: G, czas reakcji 6 h; wg H, czas reakcji 1 h i wg procedury I, czas reakcji 4 dni. Żółty osad, tt 120-121°C (lit.[58b] 122-123 °C, lit.[124] 119-120 °C).

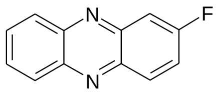
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$):[84b] δ = 7.76 (dd, J = 7.4, 8.8 Hz, 1 H), 7.87-7.91 (m, 2 H), 7.97 (dd, J = 1.3, 7.4 Hz, 1 H), 8.2 (dd, J = 1.3, 8.8 Hz, 1 H), 8.24-8.28 (m, 1 H), 8.37-8.41 (m, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 128.9, 129.4, 129.8, 129.9, 130.1, 131.1, 131.3, 133.2, 140.2, 143.4, 143.7, 143.9; MS (EI, 70 eV): m/z (%) 214 [M^+] (100), 179 (37), 167 (3), 152 (10), 147 (4); HRMS (EI) m/z obliczona dla $C_{12}H_7N_2{}^{35}Cl$: 214.0298; znaleziona: 214.0292.

.



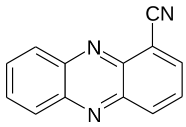
Fenazyna 215. Otrzymano wg procedur: G, czas reakcji 4 h; wg H, czas reakcji 1 h i wg procedury I, czas reakcji 4 dni. Żółte kryształy, tt 125-126 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.47-7.53 (m, 1 H), 7.73-7.79 (m, 1 H), 7.85-7.89 (m, 2 H), 8.04-8.08 (m, 1 H), 8.21-8.26 (m, 1 H), 8.32-8.37 (m, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 112.9 (d, J = 19 Hz), 125.6 (d, J = 7 Hz), 129.4 (d, J = 9 Hz), 129.6, 130.0, 131.1, 131.4, 135.1 (d, J = 13 Hz), 143.0, 143.8, 144.0, 157.0 (d, J = 261 Hz); MS (EI, 70 eV): m/z (%): 198 (100) [M^+], 197 (30), 179 (3), 171 (9), 150 (2); HRMS (EI) obliczona dla $C_{12}H_7N_2F$: 198.0593; znaleziona: 198.0602.



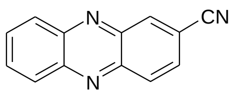
Fenazyna 216. wg procedur: G, czas reakcji 4 h; wg H, czas reakcji 1 h i wg procedury I, czas reakcji 4 dni. Żółte kryształy, tt 139-141 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.63-7.68 (m, 1 H), 7.82-7.89 (m, 3 H), 8.2-8.28 (m, 3 H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 111.6 (d, J = 21 Hz), 122.6 (d, J = 28 Hz), 129.2, 129.8, 130.4, 131.2, 132.1 (d, J = 10 Hz), 141.0, 142.9, 143.7, 143.8 (d, J = 14 Hz), 163.0 (d, J = 254 Hz); MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 198 (100) [M^+], 197 (42), 171 (11), 150 (2), 145 (4); HRMS (EI) obliczona dla $C_{12}H_7N_2F$: 198.0593; znaleziona: 198.0597.



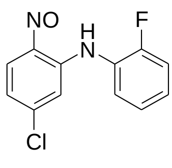
Fenazyna 217. Otrzymano wg procedur: G, czas reakcji 2 h; wg H, czas reakcji 1 h i wg procedury I, czas reakcji 2 dni. Pomarańczowy osad, tt 166-167 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.9 (dd, J = 7.1, 8.9 Hz, 1 H), 7.93 -7.97 (m, 2 H), 8.26-8.29 (m, 1 H), 8.31 (dd, J = 1.3, 7.1 Hz, 1 H), 8.39-8.44 (m, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 113.6, 116.4, 129.0, 129.7, 130.2, 131.9, 132.0, 135.0, 137.1, 142.3, 144.1, 144.4, 148.2; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 205 (100) [M^+], 204 (16), 179 (5), 178 (6); HRMS (EI) obliczona dla $C_{12}H_7N_3$: 205.0640; znaleziona: 205.0634.



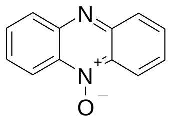
Fenazyna 218. Otrzymano wg procedur: G, czas reakcji 2 h; wg H, czas reakcji 1 h i wg procedury I, czas reakcji 2 dni. Żółty osad, tt 235-236 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.9-7.98 (m, 3 H), 8.26-8.31 (m, 2 H), 8.37 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 8.69 (d, J = 1.3 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 113.8, 118.0, 129.7, 129.8, 130.1, 131.5, 131.8, 132.4, 136.7, 141.9, 143.8, 144.5, 144.7; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 205 (100) [M^+], 204 (23), 179 (5), 178 (8); HRMS (EI) obliczona dla $C_{12}H_7N_3$: 205.0640; znaleziona: 205.0635.



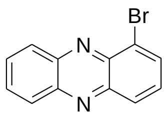
***N*-arylo-2-nitrozoanilina 219.** Otrzymano wg procedur A, kończąc reakcję w AcOH, czas reakcji 30 min. Brązowy osad, tt 108-110 ^{o}C.

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.95 (s, 1 H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.19-7.25 (m, 2 H), 7.27-7.32 (m, 1 H), 7.34-7.41 (m, 1 H), 8.65 (bs, 1 H), 11.49 (bs, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 114.4, 116.9 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 19.5 Hz), 119.2, 124.5, 124.6, 124.9, 125.0, 126.7, 128.1 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 7.4 Hz), 144.7, 155.2, 156.7(d, $J_{C\text{-}F}$ = 248.4 Hz) ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 250 [M^+] (17), 233 (100), 219 (41), 185 (33), 164 (10), 157 (9); HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{12}H_8N_2O^{35}ClF$: 250.0309; znaleziona 250.0320.



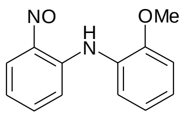
***N*-tlenek fenazyny 223.** Otrzymano wg procedur: G, czas reakcji 6 h; H, czas reakcji 2 h; I, czas reakcji 4 dni; J, czas reakcji 6 dni oraz procedury K, czas reakcji 3 dni. Żółty osad, tt 219-220°C (lit.[78] 220-221 °C).

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$):[125] δ = 7.73-7.78 (m, 2 H), 7.81-7.86 (m, 2 H), 8.22 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 8.70 (dd, J = 0.7, 8.8 Hz, 2 H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 119.1, 130.1, 130.4, 131.3, 134.8, 145.5; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 196 [M^+] (100), 179 (29), 170 (30), 152 (12), 142 (5); HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{12}H_8ON_2$: 196.0637; znaleziona: 196.0642.



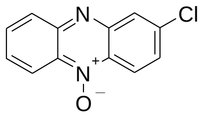
Fenazyna 224. Otrzymano wg procedur: G, czas reakcji 2,5 h; H, czas reakcji 1 h i procedury I, czas reakcji 3 dni. Żółty osad, tt 132-133 °C (lit.[122] 132-134 °C).

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.69 (dd, J = 7.3, 8.5 Hz, 1 H), 7.86-7.92 (m, 2 H), 8.19 (dd, J = 0.8, 7.3 Hz, 1 H); 8.24 (dd, J = 0.8, 8.5 Hz, 1 H), 8.26-8.29 (m, 1 H), 8.36-8.42 (m, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 124.4, 129.3, 129.6, 130.1, 130.4, 131.0, 131.4, 133.6, 140.9, 143.6, 143.7, 143.8; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 258 [M^+] (100), 179 (79), 167 (2), 152 (22), 129 (15); HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{12}H_7N_2{}^{79}Br$: 257.9793; znaleziona: 257.9796.



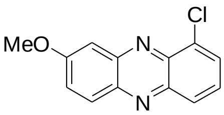
***N*-arylo-2-nitrozoanilina 225.** Otrzymano wg procedury C, kończąc reakcję w rozc. HCl, czas reakcji 1 h. Ciemnoczerwony olej.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.87 (s, 3 H), 6.95-7.00 (m, 3 H), 7.18-7.23 (m, 2 H), 7.33-7.37 (m, 1 H), 7.42 (d, J = 7.7, 1.4 Hz, 1 H), 8.64 (bs, 1 H), 11.9 (bs, 1 H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$)[3]: δ = 55.7, 111.6, 115.4, 117.6, 120.6, 124.2, 126.3, 126.5, 137.6, 152.3, 157.1; MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 228 [M^+] (3), 227 (3), 211 (56), 197 (100), 182 (26), 154 (22); HRMS (EI) m/z obliczona dla $C_{13}H_{12}N_2O_2$: 228.0899; znaleziona: 228.0896.



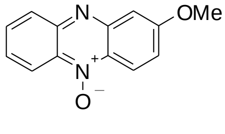
***N*-tlenek fenazyny 226.** Otrzymano wg procedur: G, H, I, J i K. Żółty osad, tt 180 °C (lit.[58b] 178 °C, benzen).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$); δ = 7.67 (dd, J = 2.0, 9.0 Hz, 1 H), 7.75-7.79 (m, 1 H), 7.83-7.88 (m, 1 H), 8.17-8.23 (m, 2 H), 8.63-8.69 (m, 2 H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 119.1, 120.7, 128.8, 130.3, 130.4, 131.1, 131.9, 133.5, 134.9, 137.7, 145.5, 146.1 ppm; MS (EI, 70 eV): m/z (%) 230 [M^+] (100), 214 (25), 204 (17), 179 (12), 167 (17); HRMS (EI) m/z obliczona dla $C_{12}H_7N_2O^{35}Cl$: 230.0247; znaleziona: 230.0238.



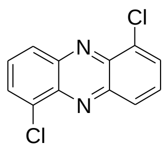
Fenazyna 227. Otrzymano wg procedur: G, czas reakcji 12 dni; H, czas reakcji 22 h; I, czas reakcji 3 miesiące oraz K, czas reakcji 3 dni. Żółty osad, tt 180-181 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.04 (s, 3 H), 7.53-7.57 (m, 2 H), 7.68 (dd, J = 7.3, 8.7 Hz, 1 H), 7.93 (dd, J = 1.1, 7.3 Hz, 1 H); 8.08-8.13 (m, 1 H), 8.15 (dd, J = 1.1, 8.7 Hz, 1 H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 56.1, 105.0, 127.5, 128.3, 128.8, 129.9, 130.4, 132.2, 140.0, 140.9, 142.2, 145.1, 161.8 ppm; MS (EI, 70 eV): m/z (%) 244 [M^+] (100), 214 (9), 203 (23), 201 (68), 166 (8); HRMS (EI) m/z cobliczona dla $C_{13}H_9ON_2{}^{35}Cl$: 244.0403; znaleziona: 244.0410.



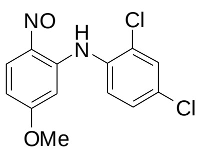
***N*-tlenek fenazyny 228.** Otrzymano wg procedur: G, czas reakcji 12 dni; H, czas reakcji 22 h; procedury I, czas reakcji 3 miesiące oraz procedury K, czas reakcji 3 dni. Żółty osad, tt 179 °C (lit[126] 170 °C).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)[126]: δ = 4.02 (s, 3 H), 7.39-7.43 (m, 2 H), 7.68-7.72 (m, 1 H), 7.80-7.85 (m, 1 H), 8.16 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 8.6 (d, *J* = 9.9 Hz, 1 H), 8.68 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 56.0, 105.4, 119.2, 120.4, 125.3, 128.9, 129.4, 131.3, 131.5, 134.0, 145.3, 147.1, 162.1 ppm; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 226 [M^+] (100), 210 (20), 283 (20), 167 (22), 156 (2); HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{13}H_{10}O_2N_2$: 226.0742; znaleziona: 226.0742.



Fenazyna 229. Otrzymano wg procedur G, H i J. Żółty osad, tt 271-272 °C (*i*-PrOH) (lit.[58a] 266-267 °C).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$); δ = 7.82 (dd, *J* = 7.5, 8.5 Hz, 2 H), 8.02 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 8.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 129.3, 130.4, 130.7, 133.1, 140.4, 143.8 ppm; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 248 [M^+] (100), 213 (34), 187 (3), 177 (4), 162 (7); HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{12}H_6ON_2{}^{35}Cl_2$: 247.9908; znaleziona: 247.9910.



***N*-arylo-2-nitrozoanilina 231**. Otrzymana jako produkt uboczny w procedurze G.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.83 (s, 3 H), 7.53 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 7.71 (dd, *J* = 2.2, 9.3 Hz, 1 H), 7.8 (dd, *J* = 2.2, 9.3 Hz, 1 H), 8.22 (d, *J* = 9.3 Hz, 1 H), 8.62 (d, *J* = 9.3 Hz, 1 H), 8.67 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 12.43 (bs, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 56.0, 109.1, 118.2, 120.6, 127.9, 128.2, 130.5, 131.1, 131.9, 133.8, 137.2, 138.7, 154.0. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 296 (5), 267 (10), 264 (80), 261 (100), 250 (21). HRMS (EI) *m/z* obliczona dla $C_{13}H_{10}N_2O_2{}^{35}Cl_2$: 296.0119; znaleziona: 296.0109.

6. LITERATURA CYTOWANA

[1] Wróbel, Z.; Kwast, A. *Synlett* **2007**, 1525.

[2] Wróbel, Z.; Kwast, A. *Synthesis* **2010**, 3865.

[3] (a) Wróbel, Z.; Stachowska, K.; Grudzień, K.; Kwast, A. *Synlett* **2011**, 1439; (b) Bujok, R.; Cmoch, P.; Wróbel, Z. *Tetrahedron Lett*. **2014**, *55*, 3410; (c) Łukasik, E.; Wróbel, Z. *Synlett* **2014**, *25*, 217; (d) Kwast, A.; Stachowska, K.; Trawczyński, A.; Wróbel, Z. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 6484.

[4] (a) Wróbel, Z.; Stachowska, K.; Kwast, A. Gościk, A.; Królikiewicz, M.; Pawłowski, R.; Turska, I. *Helv.Chim. Acta* **2013**, *96*, 956; (b) Królikiewicz, M; Cmoch, P.; Wróbel, Z. *Synlett* **2013**, *24*, 973; (c) Wróbel, Z.; Królikiewicz, M. *J. Heterocycl. Chem.* **2014,** *51***,** 123; (d) Królikiewicz, M.; Błaziak, K.; Danikiewicz, W.; Wróbel, Z. *Synlett* **2013**, *24*, 1945.

[5] Mąkosza, M. *Pol. J. Chem.* **1992**, *66,* 3.

[6] Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N.; van der Plas, H. C.; *Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen*, Academic Press: San Diego, **1994**.

[7] Terrier, F. *Nucleophilic Aromatic Displacement – The Influence of the Nitro Group,* Verlag Chemie: Wienheim, **1991**; (b) Terrier, F. *Modern Nucleophilic Aromatic Substitution* Wiley-VCH, Weinheim, **2013**.

[8] (a) Mąkosza, M. *Chem. Soc. Rev*. **2010**, *39*, 2855; (b) Mąkosza, M. *Synthesis* **2011**, 2341.

[9] Gulevskaya, A. V.; Pozharskii, A. F. *Adv. Heter. Chem.* **2007**, *93,* 57.

[10] Miller, J. *Aromatic Nucleophilic Substitution,* Elsevier, Amsterdam, **1968**.

[11] Mąkosza, M. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 5536.

[12] Adam, W.; Mąkosza, M.; Staliński, K.; Zhao, C.G. *J. Org. Chem*. **1998**, *63,* 4390.

[13] Adam, W.; Mąkosza, M.; Zhao, C.-G.; Surowiec, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1099.

[14] M. Makosza, J. Winiarski, *Acc. Chem. Res*. **1987**, *20*, 282.

[15] Suwiński, J.; Świerczek, K. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1639.

[16] Błażej, S.; Kwast, A.; Mąkosza, M. *Tetrahedron Lett*. **2004**, *45*, 3193

[17] Bartoli, G.; Bosco, M.; Foresti, E.; Pradella, G. *J. Org. Chem*. **1981**, *46*, 3109.

[18] Bartoli, G. *Acc. Chem. Res*., **1984**, *17*, 109.

[19] van der Plas, H. C.; Woźniak, M. *Croat. Chem. Acta* **1986**, *59*, 33.

[20] Katritzky, A. R.; Laurenzo, K. S. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5039.

[21] Mąkosza, M.; Białecki, M. *J. Org. Chem*. **1998**, *63*, 4878.

[22] Stern, M. K.; Cheng, B. K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6883.

[23] Boyer, J. H. in *The Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups* (Ed.: H. Feuer), Wiley Interscience, New York, **1970**, vol. 1.

[24] Zuman, B.; Shah, B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1621.

[25] Uršić, S.; Lovrek, M.; Vinković Vrček, I.; Pilepić, V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999,** 1295.

[26] (a) Pilepić, V.; Uršić, S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 7425; (b) Uršić, S.; Pilepić, V.; Vrček, I.; Grabičević, M.; Zorc, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1993,** 509.

[27] Holmes, R. R.; Bayer, R. P.; Errede, L. A.; Davis, H. R.; Wiesenfeld, A. W.; Bergman, P. M.; Nicholas, D. L. *J. Org. Chem.* **1965**, *27*, 3837.

[28] (a) Fletcher, D. A.; Gowenlock, B. G.; Orrel, K. G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1998**, 1797; (b) Fletcher, D. A.; Gowenlock, B. G.; Orrel, K. G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1997**, 2201.

[29] Lipilin, D. L.; Churakov, A. M.; Ioffe, S. L.; Strelenko, Y. A.; Tartakovsky, V. A. *Eur. J. Org. Chem*. **1999**, 29.

[30] (a) Bolton, R.; Sandall, P. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1978**, 1288; (b) Burdon, J.; Thomas, D. F. *Tetrahedron* **1965**, *21*, 2389.

[31] (a) Gornostaev, L. M.; Bocharova, E. A.; Geets, N. V. *Russ. J. Org. Chem*. **2006**, *42*, 1289; (b) Bocharova, E. A.; Gornostaev, L. M.; Gritsan, N. P.; Gurova, T. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, *46*, 1639; (c) Gornostaev, L. M.; Bocharova, E. A.; Dolgushina, L.V.; Bagryanskaya, I. Yu.; Gatilov, Yu. V. *Russ. J. Org. Chem*. **2010**, *46*, 693.

[32] Gowenlock, B. G.; Richter-Addo, G. B. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3315.

[33] Davis, R. B.; Pizzini, L. C. *J. Org. Chem*. **1960**, *25*, 1884.

[34] Wróbel, Z. *Pol. J. Chem*. **1998**, *72*, 2384.

[35] Mąkosza, M; Jagusztyn-Grochowska, M.; Ludwikow, M.; Jawdosiuk, M. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 3723.

[36] Bobin, M.; Kwast, A.; Wróbel, Z. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11048.

[37] von Richter, V. *Chem. Ber*. **1871**, *4*, 463.

[38] (a) Bunett, J. F.; Cormack, J.F.; McKay, F. C. *J. Org. Chem.* **1950**, *15*, 48; (b) Bunett, J. F.; Rahout, M. M. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 934.

[39] Rosenblum, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 3796.

[40] Samuel, D. *J. Chem. Soc.* **1960**, 1318.

[41] Cullen, E.; L'Ecuyer, P. *Can. J. Chem.* **1961**, *39*, 862.

[42] Tomioka, Y.; Mochike, A.; Himeno, J.; Yamazaki, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 1286.

[43] Oshima, T. Tomioka, Y.; Yamazaki, M. *Chem. Pharm. Bull*. **1981**, *29*, 1292.

[44] Zhang, W.; Liu, R.; Cook, J. M. *Heterocycles* **1996**, *36*, 2229.

[45] Anderson, D. R.; Meyers, M. J.; Kurumbail, R. G.; Caspers, N.; Poda, G. I.; Long, S. A.; Pierce, B. S.; Mahoney, M. W.; Robert, J.; Parikh, M. D. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4992.

[46] Halama, A.; Kavalek, J.; Machacek, V.; Weidlich, T. *J. Chem. Soc. Perkin Tr. 1* **1999**, 1839.

[47] Danikiewicz, W.; Mąkosza, M. *J. Org. Chem*. **1991**, *56*, 1283.

[48] Wróbel, Z. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2607.

[49] Wróbel, Z. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 521.

[50] Wróbel, Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4913.

[51] Wróbel, Z. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7365.

[52] Wróbel, Z. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7899.

[53] Wróbel, A. *Synlett* **2004**, 1929.

[54] (a) Wohl, A.; Aue, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 2442; b) Wohl, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, *36*, 4135.

[55] Titova, S. P.; Arinich, A. K.; Gorelik, M. V. *J. Org. Chem. USSR (Eng. Transl.)*, **1986**, 1407.

[56] Serebryanyi, S. B. *Ukrain. Khim. Zhur.* **1955**, *21*, 350.

[57] Abramova, E. I.; Postowskiĭ, I. Ya. *Zhur. Obshcheĭ Khim.* **1952**, *22*, 502.

[58] (a) Pachter, I. J.; Kloetzel, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4958; (b) Pachter, I. J.; Kloetzel, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 971; (c) Yoshioka, I.; Otomasu, H. *Pharm. Bull.* **1954**, *2*, 53; (d) Chowdhury, G.; Sarkar, U.; Pullen, S.; Wilson, W. R.; Rajapakse, A.; Fuchs-Knotts, T.; Gates, K. S. *Chem. Res. Toxicol.* **2012**, *25*, 197; (e) Yoshioka, I.; Otomasu, H. *Pharm. Bull.* **1953**, *1*, 66.

[59] Bartoli, G. *Acc. Chem. Res*. **1984**, *17*, 109.

[60] Carey, J. S.; Laffan, D.; Thomson, C.; Williams, M. T. *Org. Biomom. Chem.* **2006**, *4*, 2337.

[61] (a) Beifuss, U.; Tietze, M. *Top. Curr. Chem*. **2005**, *244*, 77; (b) Mentel, M.; Ahuja, E. G.; Mavrodi, D. V.; Breinbauer, R.; Thomashow, L. S.; Blankenfeldt, W. *ChemBioChem* **2009**, *10*, 2295; (c) Mavrodi, D. V.; W. Blankenfeldt, W.; Thomashow, L.S. *Annu. Rev. Phytopathol*. **2006**, *44*, 417; (d) Mavrodi, D. V.; Peever, T. L.; Mavrodi, O. V.; Parejko, J. A.; Raaijmakers, J. M.; Lemanceau, P.; Mazurier, S.; Heide, L.; Blankenfeldt, W.; Weller, D. M.; Thomashow, L. S. *Appl. Environ. Microbiol.* **2010**, *76*, 866; (e) Giddens, S. R.; Feng, Y.; Mahanty, H. K. *Molecular Microbiol*. **2002**, *45*, 769.

[62] Laursen, J. B.; Nielsen, J. *Chem. Rev*. **2004**, *104*, 1663.

[63] Turner, J. M.; Messenger, A. J. *Adv. Microb. Ecol.* **1986**, *27*, 211.

[64] Mitova, M. I.; Lang, G.; Wiese, J.; Imhoff, J. F. *J. Nat. Prod*., **2008**, *71*, 824.

[65] Yang, Z.; Jin, X.; Guaciaro, M.; Molino, B. F.; Mocek, U.; Reategui, R.; Rhea, J.; Morley, T. *Org. Lett*. **2011**, *13*, 5436.

[66] Yang, Z.; Jin, X.; Guaciaro, M.; Molino, B. F. *J. Org. Chem*., **2012**, 77, 3191.

[67] (a) Vicker, N.; Burgess, L.; Chuckowree, I. S.; Dodd, R.; Folkes, A. J.; Hardick, D. J.; Hancox, T. C.; Miller, W.; Milton, J.; Sohal, S.; Wang, S.; Wren, S. P.; Charlton, P. A.; Dangerfield, W.; Liddle, C.; Mistry, P.; Stewart, A. J.; Denny, W. A. *J. Med. Chem*. **2002**, *45*, 721; (b) Jobson, A. G.; Willmore, E; Tilby, M. J.; Mistry, P.; Charlton, P.; Austin, C. A. *Cancer Chemother. Pharmacol*. **2009**, *63*, 889.

[68] Yamagishi, T.; Nakaike, S.; Ikeda, T.; Ikeya, H.; Otomo, S. *Cancer Chemother. Pharmacol*. **1996**, *38*, 29.

[69] (a) Lee, H. J.; Kim, J. S.; Park, S. Y.; Suh, M. E.; Kim, H. J.; Seo, E. K.; Lee, C. O. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1623; (b) Kim, J. S.; Rhee, H.-K.; Park, H. J.; Lee, I.-K.; Lee, S. K.; Suh, M.-E.; Lee, H. J.; Ryu, C.-K.; Park Choo, H. Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 451.

[70] Wang, C.; Mitchell, W.; D’Lavari, M.; Tierney, S. PCT Int. Appl. 2012, WO 2012123058 A1 20120920.

[71] Pauliukaite, R.; Ghica, M. E.; Barsan, M. M.; Brett, C. M. A. *Anal. Lett.* **2010**, *43*, 1588.

[72] Fischer, B. B.; Krieger-Liszkay, A.; Eggen, R. I. L. *Environ. Sci. Technol*. **2004**, *38*, 6307.

[73] (a) Swan, G. A.; Felton, D. G. I. in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Phenazines.* Weissberger, A., ed.; Interscience, New York, **1957**. (b) Urleb, U. in *Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl)*, 4th ed.; Schaumann, E., Ed.; Thieme, Stuttgart, 1998; Vol. E9b/Part 2, pp 266-303; (c) Urleb, U.; Gobec, S. in *Hetarenes and Related Ring Systems: Six-Membered Hetarenes with Two Identical Heteratoms*; *Science of Synthesis*; eds. Yamamoto, Y.; Shinkai, I.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart-New York, **2004**, *16*, 913.

[74] Nguyen, H. T. L.; Gulevskaya, A. V.; Pozharskii, A. F.; Nelina-Nemtseva, J. I. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 4617.

[75] (a) Waterman, H. C.; Vivian, D. L. *J. Org. Chem.* **1949**, **14**, 289; (b) Vivian, D, L.; Hartwell, J. L.; Waterman, L. H. C. *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 1136; (c) Vivian, D. L. *J. Org. Chem*. **1956**, *21*, 565; (d) Challand S. R.; Herbert, R. B.; Holliman F. G. *J. Chem.*

Soc., Chem. Comun. **1970**, 1423; (e) Flood, M. E.; Herbert, R. B.; Holliman, F. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1972**, 622.

[76] (a) Rewcastle, G. W.; Denny, W. A. *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 1171; (b) Rewcastle, G. W.; Denny, W. A.; Baguley, B. C. *J. Med. Chem*. **1987**, *30*, 843.

[77] Fischer, O.; Heiler, O. *Chem. Ber*. **1893**, *26*, 378.

[78] Cross, B.; Williams, P. J.; Woodall, R. E. *J. Chem. Soc. C* **1971**, *11*, 2085.

[79] Murdock, K. C.; Lin, Y.; Thomas, J. P.; Lang S. A. Jr. *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 403

[80] (a) Gaertner, G.; Gray, A.; Holliman, F. G. *Tetrahedron* **1962**, *18*, 1105; (b) Elderfield, R. C.; Gensler, W. J.; Birstein, O. *J. Org. Chem.* **1946**, *11*, 812; (c) Tomlinson, M. L. *J. Chem. Soc.* **1939**, 158.

[81] (a) Emoto, T.; Kubosaki, N.; Yamagiwa, Y.; Kamikawa, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 355; (b) Tietze, M.; Iglesias, A.; Merisor, E.; Conrad, J.; Klaiber, I.; Beifuss, U. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1549.

[82] Surrey, A. R. *Org. Synth.* **1955**, *3*, 753.

[83] Conda-Sheridan, M.; Cushman, M.; Marler, L.; Park, E.-J.; Kondratyuk, T. P.; Pezzuto, J. M.; Jermihov, K.; Mesecar, A. D.; Asolkar, R. N.; Fenical, W. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 8688.

[84] (a) Guirado, A.; Cerezo, A.; Ramırez de Arellano, M.C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6183; (b) Guirado, A.; Cerezo, A.; Andreu, R.; Sanchez, J. I. L.; Bautista, D. *Tetrahedron* **2004**, *60* 6747; (c) Spicer, J. A.; Gamage, S. A.; Atwell, G. J.; Finlay, G. J.; Baguley, B. C.; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1350.

[85] Haddadin, M. J.; Issodorides, C. H. *Heterocycles* **1976**, *4*, 767; (b) Gasco, A.; Boulton, A. J. in *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Boulton, A. J., Ed.; Academic Press Inc.: New York, 1981; p 251.

[86] Bordwell, F. G. *Acc. Chem. Res*. **1988**, *21*, 456.

[87] Błażej, S.; Mąkosza, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 11113.

[88] Makosza, M.; Białecki, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4878.

[89] Mąkosza, M.; Ludwiczak, S. *J. Org. Chem*. **1984**, *49*, 4562.

[90] Mąkosza, M.; Voskresensky, S.; Białecki, M.; Kwast, A. *Pol. J. Chem*. **1999**, *73*, 1969.

[91] Hansch, C.; Leo, A.; Taft, R. W. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165.

[92] Miller, J. *Aromatic Nucleophilic Substitution*; Elsevier: Amsterdam, 1968.

[93] Lindeman, S. V.; Bosch, E.; Kochi, J. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* **2000**, 1919.

[94] Acree, W. E. J.; Pilcher, G.; Ribero da Silva, M. D. M. C. *J. Phys. Chem. Ref. Data* **2005**, *34*, 553.

[95] Mąkosza, M.; Kwast, E. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8339.

[96] Greizerstein, W.; Bonelli, R. A.; Brieux, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1026.

[97] (a) Hoang, H.; Huang, X.; Skibo, E. B. *Org. Bioorg. Chem.* **2008**, *6*, 3059; (b) Gansser, C.; Migambanou, J.; Viel, C.; Mahuteau, J.; Merienne, C. *Farmaco, Ed. Sci*. **1985**, *40*, 459; (c) Mathur, K. B.; Bhaduri, A. P.; lyer, R. N.; Khanna, N. M.; Dhar, M. L. *Indian J. Chem*. **1965**, *3*, 397; (d) Burger, A.; Fredericksen, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 416; (e) Jones, R. G.; Shonle, H. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 2246; (f) Benincori, T.; Sannicoló, F. J. *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, *25*, 1029; (g) Leandri, G.; Mangini, A.; Montanari, F.; Passerini, R. *Gazz. Chim. Ital.* **1955**, *85*, 769; (h) Gellerman, G. Waintraub, S.; Albeck, A.; Gaisin, V. *Eur. J. Org. Chem*. **2011**, *22*, 4176.

[98] (a) Brieux, J. A.; Deulofeu, V. *J. Chem. Soc.* **1954**, 2519; (b) Patent: WO2009/20990; A1; (c) Patent WO2012/85126; (d) Patent US2006/89398; (e) Patent US4977166 (1990).

[99] Hintermann, L.; Masuo, R.; Suzuki, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4859.

[100] Fasani, E.; Pietra, S.; Albini, A. *Heterocycles* **1992**, *33*, 573.

[101] Fasani, E.; Mella, M.; Albini, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**,

[102] Okubo, M.; Inatomi, Y.; Taniguchi, N.; Imamura, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 3581.

[103] Wróbel, Z.; Wojciechowski, K.; Gajda, N. *Synlett* **2010**, 2435.

[104] Sythana, S. K.; Unni, S.;. Kshirsagar, Y. M.;. Bhagat, P.R. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 311.

[105] (a) Roman, D. S.; Takahashi, Y.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3242; (b) Yanagisawa, S.; Itami, K. *ChemCatChem.* **2011**, *3*, 827; (c) Shirakawa, E.; Itoh, K. I.; Higashino, T.; Hayashi, T. *J. Am.Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15537.

[106] Studer, A.; Curran, D. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5018.

[107] Stern, M.; Hileman, F. D.; Bashkin, J. K. *J. Am. Chem. Soc*. **1992**, *114,* 9237.

[108] (a) Eberson, L. *Acta Chem. Scand*. **1984**, *B38*, 439; (b) Buncel, E.; Menon, B. C., *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3499; (c) Guthrie, R. D.; Nutter, D. E., *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7478.

[109] (a) Russel, G. A.; Janzen, E. G.; Strom, E. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1807; (b) Behar, D.; Neta, P. *J. Phys. Chem*. **1981**, *85*, 690.

[110] Russell, G. A.; Bemis, A. G. *Inorg. Chem*. **1967**, *6*, 403.

[111] Kinoshita, Y.; Watanabe, H.; Kitahara, T.; Mori, K. *Synlett* **1995**, *186*.

[112] Kinoshita, Y.; Kitahara, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38.

[113] Surrey, A. R. *Org. Synth*. **1955**, *3*, 753.

[114] Conda-Sheridan, M.; Cushman, M.; Marler, L.; Park, E.-J.; Kondratyuk, T. P.; Pezzuto, J. M.; Jermihov, K.; Mesecar, A. D.; Asolkar, R. N.; Fenical, W. *J. Med. Chem*. **2010**, *53*, 8688.

[115] Vivian, D. L.; Hartwell, J. L.; Waterman, L. H. C. *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 1136.

[116] (a) Yoshioka, J. *Yakugaku Zasshi* **1952**, *72*, 1128. *Chem. Abstr*. **1953**, *47*, 6426; (b) Yoshioka, J. *Yakugaku Zasshi* **1953**, *73*, 23. *Chem. Abstr*. **1953**, *47*, 10542.

[117] Carey, J. S.; Laffan, D.; Thomson, C.; Williams, M. T. *Org. Biomol. Chem*. **2006**, *4*, 3237.

[118] Mel'nikov, E. B.; Suboch, G. A.; Belyaev, E. Yu. *Russ. J. Org. Chem.* **1995**, *31*, 1640.

[119] Vivian, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 457.

[120] Vivian, D. L.; Greexberg, G. Y.; Hartwell, J. L. *J. Org. Chem*. **1951**, *16*, 1.

[121] Abramovitch, R. A.; Davies, B. A. *J. Chem. Soc. (C)*, **1968**, 119.

[122] Yu, L.; Zhou, X.; Wu, D.; Xiang, H. *J. Organomet. Chem*. **2012**, *705*, 75-78.

[123] Conda-Sheridan, M.; Cushman, M.; Marler, L.; Park, E.-J.; Kondratyuk, T. P.; Pezzuto, J. M.; Jermihov, K.; Mesecar, A. D.; Asolkar, R. N.; Fenical, W. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 8688.

[124] Sawhney, H. N.; Boykin, D. W. *Journal of Pharmaceutical Sciences,* **1979**, *68*, 524.

[125] Limbach H. H. Seiffert, W.; Ohmes, E.; Zimmerman, H. *Ber. Bunsen-Ges*. **1970**, *74*, 966.

[126] Römer, A.; Sammet, M. *Z. Naturforsch. B* **1983**, *38*, 866.